

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oncaspar 750 U/ml solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 750 unidades (U)** de pegaspargasa.*
Un vial de 5 ml de solución contiene 3750 unidades.

* El principio activo es un conjugado covalente de L-asparaginasa derivada de *Escherichia coli* con monometoxipropilenglicol

** Una unidad se define como la cantidad de enzima necesaria para liberar 1 μmol de amoníaco por minuto a pH 7,3 y 37 °C de temperatura

No debe compararse la potencia terapéutica de este medicamento con la de otras proteínas, pegiladas o no, de la misma clase terapéutica. Para consultar información adicional, ver sección 5.1.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Oncaspar está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Oncaspar debe ser prescrito y administrado por médicos y personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Solamente se debe administrar en un entorno hospitalario donde se disponga del equipo de reanimación cardiopulmonar adecuado.

Posología

Oncaspar se utiliza normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos (ver, además, sección 4.5).

Pacientes pediátricos y adultos ≤ 21 años de edad

La dosis recomendada de Oncaspar en pacientes con una superficie corporal $\geq 0,6 \text{ m}^2$ y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar)/ m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Los menores con una superficie corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ deben recibir 82,5 U (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar)/kg de peso del paciente cada 14 días.

Adultos > 21 años de edad

A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/m^2 cada 14 días.

Se supervisará el tratamiento en función de la actividad asparaginasa mínima en suero, medida antes de la siguiente administración de Oncaspar. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Forma de administración

Oncaspar se puede administrar mediante inyección intramuscular o perfusión intravenosa. Para cantidades más pequeñas de Oncaspar, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml en adultos. Si se inyecta un volumen mayor, se repartirá la dosis entre varios puntos de inyección.

La perfusión de Oncaspar normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 % junto con una perfusión intravenosa ya en curso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).

Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

Antecedentes de pancreatitis, incluidos los casos relacionados con un tratamiento anterior con L-asparaginasa (ver sección 4.4).

Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se puede medir la actividad asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acusada de la actividad asparaginasa.

Se detectan a menudo anticuerpos anti-asparaginasa junto a los niveles bajos de actividad asparaginasa. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa. Se debe consultar antes con un médico especialista.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar, por ejemplo, anafilaxia potencialmente mortal. Como medida cautelar habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración, disponiendo del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas necesarias para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, esteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con reacciones alérgicas graves (ver las secciones 4.3 y 4.8). En función de la intensidad de los síntomas, estará indicado como contramedida, el uso de antihistamínicos, corticosteroides y, posiblemente, medicamentos que permitan estabilizar la circulación.

En pacientes a los que se administre Oncaspar pueden darse episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior. Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con episodios graves de trombosis.

En pacientes en tratamiento con Oncaspar puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efecto inhibitor de la coagulación como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (ver sección 4.5).

Se debe supervisar con frecuencia el perfil de coagulación. El fibrinógeno puede servir como indicador para comprobar si el sistema tiene tendencia procoaguladora o anticoaguladora. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII) se valorará la sustitución dirigida (por ejemplo, plasma congelado reciente).

Oncaspar puede presentar actividad inmunodepresora. Por tanto, es posible que el uso de este medicamento favorezca que el paciente contraiga infecciones.

El tratamiento combinado con Oncaspar puede provocar hepatotoxicidad grave y neurotoxicidad en el sistema nervioso central.

Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar combinado con otras sustancias hepatotóxicas, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. En este caso, se debe supervisar a los pacientes de cara a una posible insuficiencia hepática.

Si aparecen síntomas de hiperamonemia (por ejemplo, náuseas, vómitos, letargia, irritación) se debe realizar un seguimiento riguroso de los niveles de amoníaco.

No se ha determinado la seguridad y eficacia en pacientes con cromosoma Filadelfia. Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de hepatotoxicidad al combinar imatinib con el tratamiento con L-asparaginasa antes de decidir usar Oncaspar en esta población de pacientes.

La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento. Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para supervisar el efecto terapéutico, se debe vigilar atentamente la médula ósea en el paciente.

Se han notificado casos de pancreatitis como reacción adversa. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal: dolor abdominal persistente que puede llegar a ser intenso y que puede extenderse hasta la espalda. Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar. Por este motivo, se deben realizar los estudios que correspondan (por ejemplo, ecografías) hasta cuatro meses después de terminar el tratamiento con Oncaspar. Como se desconoce la patogenia exacta, solo es posible recomendar medidas complementarias. Las alteraciones de la función endocrina del páncreas pueden provocar diarrea.

Se debe realizar análisis de la amilasa sérica de manera frecuente para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas.

En casos aislados, se ha notificado pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal. Se supervisarán los niveles de glucosa en orina durante el tratamiento con Oncaspar, ya que estos podrían aumentar.

Se debe utilizar una estrategia anticonceptiva eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los compuestos de los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, los anticonceptivos orales no se consideran suficientemente seguros en una situación clínica como esta (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El descenso de las proteínas séricas provocado por Oncaspar puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que se unen a proteínas.

Además, al inhibir la síntesis proteica y la división celular, Oncaspar puede afectar al mecanismo de acción de otras sustancias que requieren la división celular para producir su efecto, por ejemplo el metotrexato.

El metotrexato y la citarabina pueden interferir de manera distinta: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de Oncaspar de manera sinérgica. Si se administran después de Oncaspar, el efecto de este puede debilitarse de manera antagónica.

Oncaspar puede interferir en la destoxificación enzimática de otros medicamentos, especialmente en el hígado.

El uso de Oncaspar puede producir fluctuaciones en los factores de coagulación. Esto puede favorecer una tendencia a la hemorragia y/o la trombosis. Por tanto, se debe proceder con cautela a la hora de administrar de manera conjunta anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y Oncaspar de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]).

El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de Oncaspar y el riesgo de que aparezcan reacciones anafilácticas. Por tanto, vincristina se debe administrar de manera oportuna antes de la administración de Oncaspar a fin de disminuir la toxicidad.

No se puede descartar que exista una interacción indirecta entre la pegaspargasa y los anticonceptivos orales, ya que la hepatotoxicidad de la pegaspargasa puede perjudicar la depuración hepática de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no se recomienda combinar Oncaspar con anticonceptivos orales. En mujeres con posibilidad de quedar embarazadas se debe utilizar otro método que no sea un anticonceptivo oral (ver las secciones 4.4 y 4.6).

La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos eleva el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora de Oncaspar, la situación general y teniendo en cuenta la enfermedad preexistente y la quimioterapia, normalmente combinada (ver sección 4.4). Por consiguiente, se debe dejar un intervalo mínimo de 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto hombres como mujeres deben utilizar una medida anticonceptiva eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no se puede descartar una interacción indirecta entre los compuestos de los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, los anticonceptivos orales no se consideran suficientemente seguros en una situación clínica como esta. Las mujeres en edad fértil deben utilizar otro método que no sean los anticonceptivos orales (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de la L-asparaginasa y no hay datos relativos al uso de Oncaspar en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios con pegaspargasa en animales pero los estudios con L-asparaginasa realizados en animales han mostrado su capacidad teratógena (ver sección 5.3). Por tanto, y debido a sus propiedades farmacológicas, no debe utilizarse Oncaspar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con pegaspargasa.

Lactancia

Se desconoce si la pegaspargasa se excreta en la leche materna. Debido a sus propiedades farmacológicas no se pueden descartar riesgos para los recién nacidos/lactantes. Como medida cautelara, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Oncaspar y no se debe retomar tras la finalización del tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de pegaspargasa sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Oncaspar puede tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede alterar la capacidad de reacción.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si notan confusión, somnolencia u otras reacciones adversas que puedan afectar a su capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se indican en esta sección proceden de una serie de reacciones adversas procedentes de datos de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con Oncaspar en pacientes con LLA. Los análisis de la seguridad se realizaron teniendo en cuenta las reacciones adversas en los estudios clínicos 1 [CCG-1962] y 2 [AALL07P4] (ver sección 5.1). También se utilizaron los informes poscomercialización con Oncaspar, que incluyen notificaciones espontáneas y acontecimientos adversos graves de estudios clínicos.

En general, las reacciones adversas más frecuentes de grado 2 y superior notificadas, según los criterios comunes de terminología (CTC) para reacciones adversas, en > 20 % de los pacientes son de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas, neutropenia febril, anemia, hiperglucemia, descenso en el recuento plaquetario, disminución en el recuento de neutrófilos y aumento de la bilirrubina en sangre.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican en la tabla 1.

La frecuencia de los efectos adversos se define según el convenio siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy

raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con Oncaspar

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infecciones, sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: Neutropenia febril, anemia, trombosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: Hipersensibilidad, urticaria, erupción cutánea y reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes: Hiperglucemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Hipertrigliceridemia e hiperlipidemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Crisis convulsivas, neuropatía motora periférica, síncope
Trastornos vasculares	Frecuentes: Trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: Pancreatitis, diarrea, dolor abdominal Frecuentes: Vómitos, estomatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor en las extremidades
Exploraciones complementarias	Frecuentes: Aumento de amilasa, alanina aminotransferasa elevada, aumento de la bilirrubina en sangre, disminución en el recuento de neutrófilos, descenso en el recuento plaquetario, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Oncaspar puede provocar mielosupresión leve o moderada y esto puede afectar a las tres líneas celulares sanguíneas.

Aproximadamente la mitad de todas las hemorragias y trombosis graves afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden dar lugar a apoplejía, crisis convulsivas, cefaleas o pérdida de la conciencia.

Trastornos del sistema nervioso

Oncaspar puede provocar disfunciones del sistema nervioso central que se manifiestan como convulsiones y, con menor frecuencia, como estado de confusión o somnolencia (leve trastorno de la conciencia).

En casos raros puede aparecer el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

En casos muy raros se ha notificado temblor leve en los dedos de la mano.

Trastornos gastrointestinales

Aproximadamente la mitad de los pacientes manifiesta reacciones gastrointestinales leves o moderadas como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso. Con frecuencia puede aparecer pancreatitis aguda. Se ha notificado de manera aislada la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento).

La pancreatitis hemorrágica o necrotizante se da de forma muy rara. Se ha descrito un solo caso de pancreatitis acompañado de parotiditis aguda con el tratamiento con L-asparaginasa. En casos aislados, se ha notificado pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal.

El nivel de amilasa sérica puede elevarse durante y también después de terminarse el tratamiento con Oncaspar.

Trastornos renales y urinarios

En casos raros, puede manifestarse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con pautas que incluyan L-asparaginasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede haber reacciones alérgicas cutáneas. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) asociado a la L-asparaginasa.

Trastornos endocrinos

Son frecuentes las alteraciones en la función endocrina del páncreas y estas se presentan principalmente como anomalías en el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmótica que, generalmente, reaccionan a la administración de insulina exógena.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se observó una alteración en los niveles de lípidos en suero y son muy frecuentes los cambios en los valores lipídicos séricos, en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos. Con frecuencia aparece un aumento de la urea en sangre, independiente de la dosis y que casi siempre indica un desajuste metabólico prerrenal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Puede aparecer pirexia tras la inyección, lo que normalmente remite de manera espontánea.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han detectado anticuerpos específicos frente a pegaspargasa; de manera poco frecuente, dichos anticuerpos iban asociados a reacciones de hipersensibilidad. También se registraron anticuerpos neutralizantes con capacidad de reducir la eficacia clínica.

Trastornos hepatobiliares

Son muy frecuentes las alteraciones de los parámetros hepáticos. Se observa un aumento independiente de la dosis en los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina sérica.

Con mucha frecuencia puede aparecer esteatosis hepática. Ha habido casos raros de colestasis, ictericia, necrosis hepatocítica e insuficiencia hepática con desenlace mortal.

La alteración de la síntesis proteica puede derivar en un descenso de las proteínas séricas. En la mayoría de los pacientes se produce un descenso independiente de la dosis en la albúmina sérica.

El tipo de efectos adversos de Oncaspar coincide en gran parte con los de la L-asparaginasa no pegilada (por ejemplo, la asparaginasa natural de *E. coli*).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

Con Oncaspar se han notificado unos pocos casos de sobredosis por errores fortuitos. Tras la sobredosis, se observó un aumento de las enzimas hepáticas, erupción cutánea e hiperbilirrubinemia. No hay un tratamiento farmacológico específico. Si se produce sobredosis, se debe vigilar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones adversas, que deben gestionarse adecuadamente con tratamiento sintomático y complementario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos y fármacos inmunomoduladores, otros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX24

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la L-asparaginasa es la escisión enzimática del aminoácido L-asparagina en ácido aspártico y amoniaco. La disminución de la L-asparagina en suero sanguíneo provoca la inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN, especialmente en hemoblastos leucémicos que no son capaces de sintetizar la L-asparagina y que, en consecuencia, experimentan apoptosis.

Las células normales, por el contrario, pueden sintetizar la L-asparagina y se ven menos afectadas por el súbito descenso del aminoácido durante el tratamiento con la enzima L-asparaginasa. La pegilación no modifica las propiedades enzimáticas de la L-asparaginasa, pero afecta a la farmacocinética y a la capacidad inmunógena de la enzima.

Efectos farmacodinámicos

El efecto antileucémico de la L-asparaginasa se asocia a un descenso sostenido de la L-asparagina. En el estudio 1, se analizaron las características farmacodinámicas en 57 pacientes pediátricos recientemente diagnosticados de LLA de riesgo medio, que recibieron tres dosis intramusculares de Oncaspar (2.500 unidades/m²), una durante la fase de inducción y dos durante la fase de intensificación diferida del tratamiento. Se analizó la actividad farmacodinámica mediante mediciones seriadas de la asparagina en suero (n=57) y en líquido cefalorraquídeo (LCR) (n=50).

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de Oncaspar en dos estudios clínicos que utilizaron Oncaspar en el tratamiento de primera línea de la LLA: en el caso del estudio 1, con pacientes de LLA de riesgo convencional y, en el estudio 2, con pacientes de LLA de riesgo alto.

En el caso de leucemias con recidiva o resistentes, la eficacia de Oncaspar se fundamentó en un conjunto de 94 pacientes con diagnóstico de LLA y antecedentes de reacción alérgica a la L-asparaginasa de *E. coli*, procedentes de seis estudios de tipo abierto [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 y ASP-001C/003C].

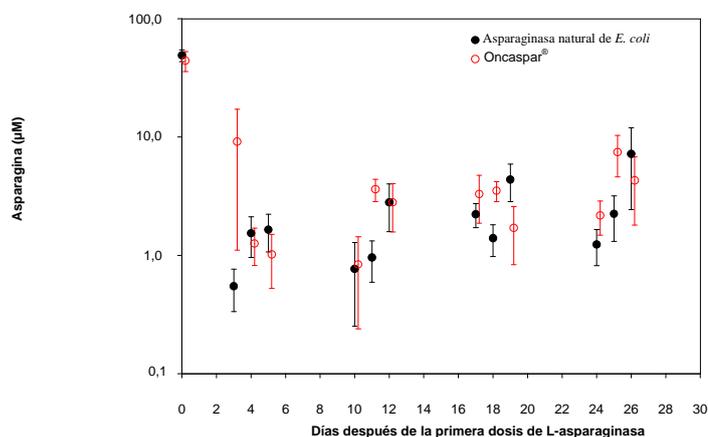
En estudios clínicos como primer tratamiento para LLA (en población de pacientes no hipersensibles)

Se evaluó la seguridad y eficacia de Oncaspar en un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y con control activo (estudio 1). En este estudio, se aleatorizó a 118 pacientes menores, con edades comprendidas entre 1 y 9 años de edad y sin tratamiento previo para LLA de riesgo medio, en una relación 1:1 para recibir tratamiento con Oncaspar o con L-asparaginasa natural de *E. coli* como parte de un tratamiento combinado. Oncaspar se administró intramuscularmente a una dosis de 2.500 unidades/m² el día 3 de la fase de inducción de 4 semanas y el día 3 de cada una de las dos fases de intensificación diferida (ID) de 8 semanas. La L-asparaginasa natural de *E. coli* se administró por vía intramuscular a una dosis de 6.000 unidades/m² tres veces a la semana en 9 dosis durante la fase de inducción y en 6 dosis en cada una de las fases de intensificación diferida.

La determinación principal de la eficacia se realizó en función de la demostración de un descenso semejante de la asparagina (en cantidad y duración) en los grupos con Oncaspar y con L-asparaginasa natural de *E. coli*. El objetivo especificado por el protocolo fue el descenso de la asparagina hasta una concentración sérica de ≤ 1 μ M. La proporción de pacientes con este nivel de descenso fue semejante entre los 2 grupos del estudio durante la totalidad de las 3 fases del tratamiento en los momentos que especificaba el protocolo.

En todas las fases de tratamiento, las concentraciones de asparagina sérica descendieron en los 4 días posteriores a la dosis y permanecieron bajas durante aproximadamente 3 semanas, tanto en el grupo tratado con Oncaspar como en el tratado con L-asparaginasa natural de *E. coli*. En la figura 1 se indican las concentraciones de asparagina en suero durante la fase de inducción. Las pautas de descenso de asparagina en las 2 fases de intensificación diferida son semejantes a la pauta de descenso de la asparagina sérica en la fase de inducción.

Figura 1: Media (\pm error estándar) de la asparagina sérica durante la fase de inducción del estudio 1



Nota: Oncaspar (2.500 unidades/m² por vía intramuscular) se administró el día 3 de la fase de inducción de 4 semanas. La L-asparaginasa natural de *E. coli* (6.000 unidades/m² por vía intramuscular) se administró 3 días a la semana en 9 dosis durante la fase de inducción.

Durante la fase de inducción se midieron las concentraciones de asparagina en el LCR de 50 pacientes. La asparagina en LCR disminuyó desde una concentración media pretratamiento de 3,1 µM hasta 1,7 µM el día 4 \pm 1 y 1,5 µM a los 25 \pm 1 días después de la administración de Oncaspar. Estos resultados fueron semejantes a los observados en el grupo de tratamiento con L-asparaginasa natural de *E. coli*.

En la tabla 2 se indica la supervivencia sin episodios (EFS, por sus siglas en inglés) en los grupos de tratamiento con Oncaspar y con L-asparaginasa natural de *E. coli*; el estudio 1 no se diseñó para evaluar las diferencias en los índices de EFS.

Tabla 2: Índice de supervivencia sin episodios al tercer, quinto y séptimo año (estudio 1)

	Oncaspar	Asparaginasa natural de <i>E. coli</i>
Índice EFS a los 3 años, en % (IC al 95 %)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Índice EFS a los 5 años, en % (IC al 95 %)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Índice EFS a los 7 años, en % (IC al 95 %)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

En el estudio 1, las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones, entre ellas dos infecciones potencialmente mortales (1 paciente en cada grupo). En general, la incidencia y el tipo de reacciones adversas de grados 3 y 4 fueron parecidas entre los dos grupos de tratamiento. Dos pacientes en el grupo con Oncaspar presentaron reacciones alérgicas durante la intensificación diferida (ID) n.º 1 (reacción alérgica de grado 1 y urticaria de grado 3).

Se realizó un estudio preliminar para pacientes recién diagnosticados, con edades comprendidas entre 1 y 30 años de edad, con LLA de células B precursoras de alto riesgo (estudio 2). Fue un estudio controlado y aleatorizado de comparación de Oncaspar con otra asparaginasa pegilada en combinación con una quimioterapia combinada en un primer tratamiento. Los criterios de recuento de leucocitos fueron: a) edad de 1 a 10 años: nivel de leucocitos $\geq 50.000/\mu\text{L}$; b) edad de 10 a 30 años: cualquier nivel de leucocitos; c) tratamiento anterior con esteroides: cualquier nivel de leucocitos. No se admitieron pacientes con quimioterapia citotóxica anterior, excepto esteroides y citarabina intratecal. Se reclutaron un total de 166 pacientes en el estudio, 54 fueron aleatorizados al tratamiento con $2.500 \text{ U}/\text{m}^2$ de Oncaspar y 111 pacientes al tratamiento con otra asparaginasa pegilada. Oncaspar se administró por vía intravenosa a una pauta de 2.500 unidades/ m^2 durante las fases de inducción, consolidación, ID y mantenimiento provisional en pacientes con LLA de alto riesgo sometidos a quimioterapia Berlin-Frankfurt-Münster aumentada. A los 3 años, la EFS y la supervivencia total (ST) para el grupo tratado con Oncaspar fueron del 85,1 % [IC al 95 %: del 72 al 92 %] y del 92,4 % [IC al 95 %: del 81 al 97 %], respectivamente. En total, en el grupo tratado con Oncaspar, la hipersensibilidad de cualquier grado supuso un 9,8 %, las reacciones anafilácticas un 19,6 % y la pancreatitis un 5,9 %. Apareció neutropenia febril de grado 3 o superior en un 37,9 % de los pacientes.

Pacientes de LLA hipersensibles a la L-asparaginasa natural de *E. coli*

Seis estudios de tipo abierto evaluaron Oncaspar en enfermedades sanguíneas recidivantes/resistentes. En dichos estudios, se administró Oncaspar a un total de 94 pacientes diagnosticados de LLA con antecedentes clínicos de reacciones alérgicas a la L-asparaginasa natural de *E. coli*. Uno de los pacientes recibió dosis de Oncaspar de 250 y 500 unidades/ m^2 por vía intravenosa. Al resto de los pacientes se les trató con 2.000 o $2.500 \text{ U}/\text{m}^2$ administradas por vía intramuscular o intravenosa. Los pacientes recibieron Oncaspar como único fármaco o acompañado de quimioterapia combinada. Globalmente, de los cinco estudios analizados y a partir de 65 pacientes de LLA tratados con Oncaspar y teniendo en cuenta la mayor respuesta terapéutica durante todo el estudio, se observó remisión completa en 30 pacientes (46 %), remisión parcial en 7 pacientes (11 %) y mejora en los parámetros sanguíneos en 1 paciente (2 %). En el otro estudio con 29 pacientes de LLA con hipersensibilidad tratados con Oncaspar, se evaluó la respuesta durante la fase de inducción en 11 pacientes. De estos, 3 pacientes lograron una remisión completa (27 %), 1 paciente presentó remisión parcial (9 %), 1 mostró mejoras sanguíneas (9 %) y en 2 pacientes se observó eficacia terapéutica del tratamiento (18 %). Se definió la eficacia terapéutica como aquella mejoría clínica que no cumple con los criterios para el resto de resultados beneficiosos. Durante la fase de mantenimiento, se evaluó a 19 pacientes, de los cuales 17 mostraron una remisión completa (89 %) y en 1 paciente se observó eficacia terapéutica (5 %).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las evaluaciones farmacocinéticas con Oncaspar se efectuaron a partir de un ensayo enzimático que mide la actividad asparaginasa.

En pacientes adultos con leucemia, la actividad enzimática inicial después de la administración intravenosa de Oncaspar fue proporcional a la dosis. La semivida de eliminación observada en plasma fue de entre 1 y 6 días y, aparentemente, resultó independiente de la dosis.

También fue independiente de la edad, el sexo, la superficie corporal, la actividad renal y hepática, el diagnóstico y la intensidad de la enfermedad. No obstante, la semivida de eliminación fue más breve en los pacientes hipersensibles que en los demás, y es posible que disminuya por la formación de altos niveles de anticuerpos contra el medicamento.

El volumen de distribución se mantuvo dentro del intervalo del volumen plasmático estimado. Después de una hora de perfusión intravenosa, se detectó actividad asparaginasa durante un mínimo de 15 días después del primer tratamiento con Oncaspar.

Los pacientes con LLA recién diagnosticada recibieron una sola inyección intramuscular de Oncaspar (2.500 U/m² de superficie corporal), asparaginasa natural de *E. coli* (25.000 U/m² de superficie corporal) o de *Erwinia* (25.000 U/m² de superficie corporal). La semivida de eliminación en plasma de Oncaspar fue significativamente mayor (5,7 días) desde el punto de vista estadístico que las semividas de eliminación en plasma de las asparaginasas naturales de *E. coli* (1,3 días) y *Erwinia* (0,65 días). La muerte celular inmediata *in vivo* de las células leucémicas, medida mediante fluorescencia de rodamina, fue la misma para los tres preparados de L-asparaginasa.

Los pacientes de LLA con recaídas graves se trataron con Oncaspar o con asparaginasa natural de *E. coli* como parte del tratamiento de inducción. Oncaspar se administró a una dosis de 2.500 U/m² de superficie corporal, por vía intramuscular, los días 1 y 15 de la fase de inducción. La semivida en plasma de Oncaspar fue de 8 días en pacientes no hipersensibles (ABC 10,35 U/ml/día), y de 2,7 días en pacientes hipersensibles (ABC 3,52 U/ml/día).

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no se prevé ningún cambio en la farmacocinética de Oncaspar en pacientes con insuficiencia renal.

Como las enzimas proteolíticas que producen la metabolización de Oncaspar están ampliamente distribuidas en los tejidos, se desconoce la importancia exacta del hígado a este respecto: no obstante, no se prevé que cualquier descenso de la actividad hepática suponga un problema clínico importante con el uso de Oncaspar.

No se dispone de datos sobre pacientes de edad avanzada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

Solamente las dosis muy altas de pegaspargasa administradas a ratones por vía intraperitoneal en monodosis (de 25.000 a 100.000 U/kg de peso corporal) provocaron la muerte del 14 % de todos los ratones tratados. Se observó hepatotoxicidad leve con esas mismas pautas de dosis. Los efectos adversos fueron pérdida de peso, piloerección y descenso de la actividad. Una disminución del peso del bazo puede ser un signo de las características inmunodepresoras potenciales del tratamiento.

La pegaspargasa resultó bien tolerada tanto en ratas como en perros, administrada por vía intravenosa en monodosis de hasta 500 U/kg.

Toxicidad con dosis repetidas

Un estudio de 4 semanas en ratas con una pauta de pegaspargasa de 400 U/kg/día, por vía intraperitoneal, dio lugar a un descenso de la ingesta de alimentos y del peso comparado con el grupo de control.

En un estudio de 3 meses de duración en ratones tratados con pegaspargasa a dosis de hasta 500 U/kg por vía intraperitoneal o intramuscular se observaron ligeros cambios hepatocelulares solamente con la dosis intraperitoneal más alta.

Se notificó un aumento del peso provisionalmente disminuido y una ligera reducción temporal en el recuento leucocitario total en perros tratados con pegaspargasa a 1200 U/kg semanales durante 2 semanas. Además, en uno de cuatro perros se produjo un aumento de la actividad de la aspartato-aminotransferasa sérica.

Inmunogenicidad

En un estudio de 12 semanas con ratones a los que se administró pegaspargasa a dosis de 10,5 U/ratón a la semana, por vía intramuscular o intraperitoneal, no se detectó respuesta inmunógena.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con pegaspargasa.

Los estudios de toxicidad con L-asparaginasa han dado indicios de su potencial teratógeno en ratas tratadas desde el día 6 al 15 de gestación con un nivel sin efecto observado (NOEL) para los efectos teratógenos de 300 U/kg por vía intravenosa. En conejos, las dosis de 50 o 100 U/kg por vía intravenosa en los días 8 y 9 de gestación indujeron fetos viables con malformaciones congénitas: no se ha determinado un NOEL. Se observaron numerosas malformaciones y efectos embriocelulares con dosis dentro del intervalo terapéutico. No se llevaron a cabo exploraciones complementarias sobre su efecto en la fertilidad ni sobre los desarrollos peri- y posnatal.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, fertilidad

No se han realizado exploraciones complementarias a largo plazo con pegaspargasa sobre su carcinogenicidad ni estudios sobre su efecto en la fertilidad en animales

La pegaspargasa no resultó mutágena según la prueba de Ames con cepas de *Salmonella typhimurium*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio (monohidratado)
Heptahidrato de fosfato disódico
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

8 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de solución en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (de goma) y un sello (de aluminio) con precinto.

Tamaño de envase de 1.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede provocar irritación por contacto. Por tanto, la solución se debe manipular y administrar con especial cuidado. Se debe evitar inhalar los vapores y el contacto con la piel y las membranas mucosas, especialmente los ojos. En caso de contacto, lavar con abundante agua durante al menos 15 minutos.

La solución puede diluirse en una solución de glucosa al 5 % o en una solución inyectable de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (al 0,9 %) antes de la inyección intravenosa.

No utilizar si la solución está turbia o se ha formado un precipitado.

No agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1070/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Sigma-Tau PharmaSource, Inc.
6925 Guion Road
Indianápolis
Indiana 46268
EE. UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Sigma-tau Arzneimittel GmbH
Liebherrstrasse 22
D-80538 Múnich
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Con el fin de definir posteriormente la eficacia y seguridad de Oncaspar en pacientes con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada, el TAC deberá enviar los resultados del CAALL-F01, un estudio prospectivo, multicéntrico y de cohortes para evaluar Oncaspar como primer tratamiento junto con quimioterapia combinada en niños y adolescentes con LLA.</p> <p>El informe del estudio clínico deberá enviarse en:</p>	<p>Diciembre de 2025</p>
<p>Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para definir posteriormente la eficacia y seguridad de Oncaspar en pacientes adultos con LLA, el TAC deberá enviar los resultados del ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo grupo para evaluar la eficacia y toxicidad de las pautas de tratamiento con Oncaspar en adultos (con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años) con leucemia linfoblástica aguda, negativa para el cromosoma Philadelphia, recién diagnosticada.</p> <p>El informe del estudio clínico deberá enviarse en:</p>	<p>Diciembre de 2018</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oncaspar 750 U/ml solución inyectable y para perfusión
pegaspargasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 750 U de pegaspargasa.
Un vial de 5 ml de solución contiene 3750 U.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dihidrogenofosfato de sodio (monohidratado), heptahidrato de fosfato disódico, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión
1 vial de 5 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o intramuscular.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No utilizar si se ha formado un precipitado o si la solución está turbia.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1070/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Oncaspar 750 U/ml solución inyectable y para perfusión.
pegaspargasa
Vía intravenosa o intramuscular.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Oncaspar 750 U/ml solución inyectable y para perfusión Pegaspargasa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Oncaspar y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Oncaspar
3. Cómo se administra Oncaspar
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Oncaspar
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Oncaspar y para qué se utiliza

Oncaspar contiene pegaspargasa, que es una enzima que hace descender el nivel de L-asparagina, un importante componente de las proteínas sin el cual las células no pueden sobrevivir. Las células normales son capaces de sintetizar ellas mismas la asparagina, mientras que algunas células cancerosas, en cambio, no pueden. Oncaspar disminuye el nivel de asparagina en células cancerosas de la sangre e impiden que crezcan las células cancerosas.

Oncaspar se utiliza junto con otros medicamentos para tratar la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños desde el nacimiento hasta los 18 años de edad y en adultos. La LLA es un tipo de cáncer leucocitario en el que ciertos leucocitos inmaduros (llamados linfoblastos) comienzan a crecer sin control, de manera que impiden la producción de células sanguíneas funcionales. Oncaspar se utiliza junto con otros medicamentos.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Oncaspar

No use Oncaspar:

- si es alérgico a la pegaspargasa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si alguna vez ha padecido pancreatitis.
- si ha sufrido hemorragia intensa después de un tratamiento con L-asparaginasa.
- si alguna vez ha padecido trombos después de un tratamiento con L-asparaginasa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Oncaspar:

- si ha padecido reacciones alérgicas graves a otras formas de L-asparaginas, por ejemplo prurito, rubefacción o hinchazón de las vías respiratorias, ya que Oncaspar puede dar lugar a importantes reacciones alérgicas.
- si padece un trastorno hemorrágico o ha tenido trombos graves.

- si tiene fiebre. Este medicamento puede hacerle más vulnerable a las infecciones.
- si padece algún deterioro de la función hepática o está tomando otros medicamentos que puedan perjudicar al hígado. Cuando Oncaspar se usa junto con otros tratamientos contra el cáncer, pueden producirse daños en el hígado y en el sistema nervioso central.
- si padece dolor abdominal. Con el tratamiento con Oncaspar puede aparecer inflamación del páncreas, que en algunos casos puede ser de carácter mortal.

Este medicamento puede provocar fluctuaciones en los factores de coagulación y puede aumentar el riesgo de hemorragia y/o trombos.

Si es usted el progenitor de un menor en tratamiento con Oncaspar, consulte al médico si su hijo/hija padece cualquiera de estas alteraciones.

Durante el tratamiento con Oncaspar

Cuando se le administre Oncaspar se le supervisará atentamente durante una hora después de iniciarse el tratamiento por si surge cualquier signo de reacción alérgica grave. Se debe disponer del material médico necesario para tratar reacciones alérgicas, listo para su uso.

Pruebas de supervisión adicionales

Se le realizarán frecuentes análisis de glucemia (azúcar en sangre), glucosuria (azúcar en orina), de la actividad hepática y pancreática para supervisar su estado de salud durante y después del tratamiento, dado que este medicamento puede afectar a la sangre y a algunos órganos.

Uso de Oncaspar con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es importante porque Oncaspar puede aumentar los efectos adversos de otros medicamentos por el efecto que tiene en el hígado, órgano que desempeña un destacado papel en la eliminación de los medicamentos del organismo. Además, es particularmente importante que comunique a su médico si está usted además tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- vacunación con vacunas elaboradas con microorganismos vivos en los tres meses posteriores a terminar el tratamiento para la leucemia. Esto aumentará el riesgo de contraer infecciones graves
- vincristina, otro medicamento contra el cáncer. Si se toma a la vez que Oncaspar se aumenta el riesgo de padecer efectos adversos o reacciones alérgicas.
- medicamentos que disminuyen la capacidad de coagulación de la sangre tales como anticoagulantes (por ejemplo, warfarina y heparina), dipiridamol, ácido acetilsalicílico y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Si se toman a la vez que Oncaspar se aumenta el riesgo de padecer trastornos hemorrágicos.
- medicamentos que dependan de la división celular para tener efecto, por ejemplo el metotrexato, un medicamento utilizado para el cáncer y también para tratar la artritis.
- prednisona, un medicamento esteroide. Si se toma a la vez que Oncaspar se aumentan sus efectos sobre la capacidad de coagulación de la sangre.
- citarabina, un medicamento que pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer y que puede interferir con los efectos de Oncaspar.

Oncaspar puede además modificar la actividad hepática, lo que puede influir en cómo actúan otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizar Oncaspar si está embarazada, ya que no se ha estudiado qué efectos puede tener durante el embarazo. Su médico decidirá si la enfermedad requiere tratamiento. Debe utilizar unos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Consulte a su médico cuál puede ser el método anticonceptivo más adecuado para usted.

Se desconoce si la pegaspargasa se excreta en la leche materna. Como medida cautelar, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Oncaspar y no se debe retomar tras la finalización del tratamiento con Oncaspar.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice maquinaria cuando esté utilizando este medicamento porque puede provocar somnolencia, cansancio o confusión.

Oncaspar contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio por dosis, esto es, esencialmente exento de sodio.

3. Cómo se administra Oncaspar

El tratamiento con Oncaspar se lo ha recetado un médico con experiencia en medicamentos para tratar el cáncer. El médico decidirá la dosis necesaria del medicamento y la frecuencia de administración, en función de su edad y del área de su superficie corporal (ASC) que se calcula a partir de la estatura y el peso.

El medicamento es una solución que se administra mediante inyección en un músculo y, si resultara más conveniente, en vena.

Si se le administra más Oncaspar del que se debe

Como será el médico quien le administre el medicamento, es muy poco probable que se le dé más del necesario.

En el improbable caso de sobredosis accidental, el personal médico le supervisará atentamente y le tratará como corresponda.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe **inmediatamente** a su médico si aparecen:

- Sangrado profuso o cardenales.
- Inflamación u otras alteraciones del páncreas que se acompañan de dolor estomacal intenso que puede extenderse a la espalda (pancreatitis).
- Reacciones alérgicas graves con síntomas como erupción cutánea, prurito, hinchazón, urticaria, disnea, pulso anormalmente rápido y caída de tensión sanguínea.
- Convulsiones violentas (crisis convulsivas) y pérdida de conciencia.
- Dolor de cabeza, hipertensión y alteraciones visuales, que corresponden a síntomas de una afección denominada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
- Pérdida de actividad renal (por ejemplo, cambio en el volumen de orina, hinchazón de los pies y los tobillos);
- Fiebres muy altas.
- Problemas hepáticos (aumento de las transaminasas, hiperbilirrubinemia).
- Pulso anormalmente rápido, disnea y debilidad.
- Elevación de los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia).

Otros efectos adversos

Consulte a su médico si tiene alguno de estos síntomas:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Pérdida del apetito, malestar general, sensación de estar enfermo, calambres musculares, diarrea o pérdida de peso.
- Dolor o hinchazón en el sitio de la inyección.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Agitación, confusión y adormecimiento.
- Cambios en los resultados del electroencefalograma (una prueba que mide la actividad eléctrica en el cerebro).
- Cambios en la actividad del páncreas.
- Fiebre y síntomas seudogripales.
- Dolor de espalda, articular o abdominal.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Hinchazón de las glándulas salivales (parotiditis).
- Aumento de los niveles de ácido úrico y amoníaco en sangre.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), que se caracteriza por síntomas como dolor de cabeza, confusión, crisis convulsivas y pérdida de la vista, que se resuelven pasado algún tiempo.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- Sacudidas musculares leves en los dedos.
- Líquido en la zona abdominal (aumento de tamaño de la zona abdominal).
- Descenso de la actividad tiroidea (del tiroides), que puede provocar cansancio, ganancia de peso y sensación de frío.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Alteraciones de la sensibilidad, fatiga.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier efecto adverso que crea que pueda estar relacionado con la quimioterapia, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Oncaspar

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

No utilice este medicamento si observa que si la solución está turbia o se ha formado un precipitado.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Oncaspar

El principio activo es pegaspargasa. Un ml de solución contiene 750 unidades de pegaspargasa. Un vial de 5 ml de solución contiene 3750 unidades de pegaspargasa.

Los demás componentes son: dihidrogenofosfato de sodio (monohidratado), heptahidrato de fosfato disódico, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver la sección 2: "Oncaspar contiene sodio").

Aspecto de Oncaspar y contenido del envase

Oncaspar es una solución inyectable transparente e incolora que viene en un vial de vidrio. Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

Fabricante

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH
Liebherrstraße 22
80538 - Múnich
Alemania
Tel.: +49 89 55 066 750
Fax: +49 89 55 066 7525

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAA}><{mes AAA}>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Dada la impredecibilidad de las reacciones adversas, Oncaspar debe ser administrado solamente por médicos y profesionales del sector sanitario con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer.

Pueden darse reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar durante el tratamiento (por ejemplo, anafilaxia), especialmente en pacientes con hipersensibilidad confirmada a otras formas de L-asparaginasa. Una medida cautelar habitual será supervisar a los pacientes durante una hora disponiendo del equipo de reanimación cardiopulmonar y otros elementos necesarios para tratar la anafilaxia inmediatamente (epinefrina, oxígeno, esteroides por vía intravenosa, etc.).

Se debe informar a los pacientes sobre las posibles reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar, incluida la anafilaxia de tipo inmediato. Los pacientes a los que se administre Oncaspar correrán un mayor riesgo de hemorragia y de alteraciones trombóticas. Se debe explicar a los pacientes que Oncaspar no debe usarse a la vez que otros medicamentos asociados a un mayor riesgo de hemorragia (ver: "Uso de Oncaspar con otros medicamentos").

Este medicamento puede provocar irritación por contacto. Por tanto, la solución se debe manipular y administrar con especial cuidado. Se debe evitar inhalar los vapores y el contacto con la piel y las mucosas, especialmente en el caso de los ojos. En caso de contacto, irrigar la zona con abundante agua durante al menos 15 minutos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Se puede consultar información detallada en la ficha técnica o resumen de las características del producto.