

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spectrila 10.000 U polvere per concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene 10.000 unità di asparaginasi\*.

Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 2.500 unità di asparaginasi.

Un'unità (U) è definita come la quantità di enzima richiesta per liberare una  $\mu$ mole di ammoniaca al minuto, a un pH di 7,3 e una temperatura di 37°C.

\*Prodotta da cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Spectrila 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 di età e negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Spectrila deve essere prescritto e somministrato da medici e operatori sanitari esperti nell'uso di antineoplastici. Deve essere somministrato in un contesto ospedaliero, in cui siano disponibili adeguati presidi per la rianimazione.

#### Posologia

Spectrila è in genere impiegato nell'ambito di protocolli chemioterapici di associazione con altri agenti antineoplastici (vedere anche paragrafo 4.5).

#### *Adulti e bambini di età superiore a 1 anno*

La dose endovenosa raccomandata di asparaginasi è 5.000 unità per metro quadrato (U/m<sup>2</sup>) di superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA), somministrata ogni tre giorni.

Il trattamento può essere monitorato in base ai livelli minimi di attività sierica di asparaginasi, misurata tre giorni dopo la somministrazione di Spectrila. Se il valore di attività dell'asparaginasi non raggiunge i livelli target, si può considerare il passaggio a un diverso preparato a base di asparaginasi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Bambini da 0 a 12 mesi di età*

Sulla base di dati limitati, la dose raccomandata nei lattanti è la seguente:

- età inferiore a 6 mesi: 6.700 U/m<sup>2</sup> di BSA
- età 6 – 12 mesi: 7.500 U/m<sup>2</sup> di BSA

I dati relativi all'efficacia e alla sicurezza di Spectrila negli adulti sono limitati.

I dati relativi all'efficacia e alla sicurezza di Spectrila nelle fasi di trattamento post-induzione sono molto limitati.

#### *Popolazioni speciali*

##### Compromissione renale

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 da lieve a moderata. Tuttavia, Spectrila non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

##### Anziani

Sono disponibili dati limitati per il trattamento di pazienti di età superiore a 65 anni.

##### Modo di somministrazione

Spectrila deve essere somministrato solo mediante infusione endovenosa.

La quantità giornaliera di Spectrila necessaria per ogni paziente può essere diluita in un volume finale di 50 - 250 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La soluzione diluita di asparaginasi può essere infusa nell'arco di 0,5 - 2 ore.

La dose di asparaginasi non deve essere somministrata come bolo.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo, a qualsiasi preparato a base di asparaginasi nativa (non pegilata) prodotta da *E. coli* o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pancreatite.
- Compromissione epatica severa (bilirubina > 3 volte il limite superiore della norma [*upper limit of normal*, ULN]; transaminasi > 10 volte l'ULN).
- Coagulopatia nota preesistente (ad es. emofilia).
- Anamnesi positiva per pancreatite, emorragia grave o trombosi grave con precedente terapia a base di asparaginasi.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

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

##### Informazioni generali e monitoraggio

Le seguenti situazioni potenzialmente letali possono verificarsi durante il trattamento con asparaginasi in pazienti di tutte le fasce d'età:

- pancreatite acuta
- epatotossicità
- anafilassi
- disturbi della coagulazione, inclusa trombosi sintomatica correlata all'uso di cateteri venosi centrali
- condizioni di iperglicemia.

Prima di iniziare la terapia, devono essere determinati bilirubina, transaminasi epatiche e parametri della coagulazione (ad es. tempo di tromboplastina parziale [*partial thromboplastin time*, PTT], tempo di protrombina [*prothrombin time*, PT], antitrombina III e fibrinogeno).

Dopo la somministrazione di qualsiasi preparato a base di asparaginasi si raccomanda un monitoraggio attento di bilirubina, transaminasi epatiche, glicemia/glicosuria, parametri della coagulazione (ad es. PTT, PT, antitrombina III, fibrinogeno e D-dimero), amilasi, lipasi, trigliceridi e colesterolo.

### Pancreatite acuta

Il trattamento con asparaginasi deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano pancreatite acuta. La pancreatite acuta si è sviluppata in meno del 10% dei pazienti. In casi rari, si verifica pancreatite emorragica o necrotizzante. Vi sono state segnalazioni isolate di esiti fatali. I sintomi clinici comprendono dolore addominale, nausea, vomito e anoressia. I livelli sierici di amilasi e lipasi sono in genere elevati, anche se in alcuni pazienti possono essere nella norma a causa dell'alterata sintesi proteica. I pazienti con ipertrigliceridemia severa hanno un maggiore rischio di sviluppare pancreatite acuta.

Questi pazienti non devono più essere trattati con preparati a base di asparaginasi (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

### Epatotossicità

In casi rari, è stata descritta compromissione epatica severa, inclusi colestasi, ittero, necrosi epatica e insufficienza epatica con esito fatale (vedere paragrafi 4.8 e 4.5). I parametri epatici devono essere attentamente monitorati prima e durante il trattamento con asparaginasi.

Il trattamento con asparaginasi deve essere sospeso se i pazienti sviluppano compromissione epatica severa (bilirubina > 3 volte l'ULN; transaminasi > 10 volte l'ULN), ipertrigliceridemia severa, iperglicemia o disturbi della coagulazione (ad es. trombosi del seno venoso, emorragia severa).

### Allergia e anafilassi

A causa del rischio di reazioni anafilattiche severe, asparaginasi non deve essere somministrata come bolo endovenoso.

È possibile eseguire precedentemente un test intracutaneo o somministrare una piccola dose di prova per via endovenosa. Le due procedure, tuttavia, non consentono di predire con accuratezza quali pazienti manifesteranno una reazione allergica.

Se si verificano sintomi di allergia, la somministrazione di asparaginasi deve essere interrotta immediatamente e deve essere istituito un trattamento appropriato, che può comprendere l'uso di antistaminici e corticosteroidi.

### Disturbi della coagulazione

A causa dell'inibizione della sintesi proteica (ridotta sintesi di fattori II, V, VII, VIII e IX, proteine C e S, antitrombina III [AT III]) causata da asparaginasi, possono verificarsi disturbi della coagulazione, che si manifestano come trombosi, coagulazione intravascolare disseminata (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) o emorragia. Il rischio di trombosi sembra essere più elevato del rischio di emorragia. Sono state riportate anche trombosi sintomatiche correlate all'uso di cateteri venosi centrali.

Circa metà degli eventi trombotici è localizzata nei vasi cerebrali. Può verificarsi trombosi del seno venoso. Gli ictus ischemici sono rari.

Una riduzione acquisita o genetica degli inibitori fisiologici della coagulazione (proteina C, proteina S, antitrombina) è stata inoltre descritta in relazione alle complicanze vascolari.

Una valutazione frequente dei parametri della coagulazione è importante prima e durante il trattamento con asparaginasi. In caso di riduzione di AT III si deve richiedere la consulenza di un esperto.

### Condizioni di iperglicemia

Asparaginasi può indurre iperglicemia in conseguenza ad una ridotta produzione di insulina. Inoltre, può ridurre la secrezione di insulina da parte delle cellule pancreatiche  $\beta$  e alterare la funzione dei recettori dell'insulina. La sindrome in genere si risolve da sola. Tuttavia, in rari casi, può provocare chetoacidosi diabetica. Il trattamento concomitante con corticosteroidi contribuisce a questo effetto. I livelli sierici e urinari di glucosio devono essere monitorati regolarmente e gestiti secondo le indicazioni cliniche.

#### Agenti antineoplastici

La distruzione delle cellule tumorali indotta da asparaginasi può rilasciare grandi quantità di acido urico, con conseguente iperuricemia. La somministrazione concomitante di altri medicinali antineoplastici contribuisce a generare questo effetto. L'aggressiva alcalinizzazione delle urine e l'uso di allopurinolo possono prevenire la nefropatia uratica.

#### Glucocorticoidi

Un rischio più elevato di trombosi durante la terapia di induzione con asparaginasi e prednisone è stato osservato in bambini con fattore di rischio protrombotico genetico (mutazioni G1691A del fattore V, mutazione G20210A della protrombina, genotipo metilene-tetraidrofolato reductasi [MTHFR] T677T, aumento della lipoproteina A, iperomocisteinemia).

#### Contraccettivi

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con asparaginasi e per 7 mesi dopo la fine del trattamento. Non essendo possibile escludere un'interazione indiretta fra i componenti del contraccettivo orale e asparaginasi, i contraccettivi orali non sono ritenuti sufficientemente sicuri in tale situazione clinica (vedere paragrafo 4.6).

#### Pazienti positivi al cromosoma Philadelphia

L'efficacia e la sicurezza di Spectrila nei pazienti positivi al cromosoma Philadelphia non sono state stabilite.

#### Esami di controllo raccomandati per i pazienti di tutte le fasce d'età

##### *Attività dell'asparaginasi*

La misurazione dell'attività dell'asparaginasi nel siero o nel plasma può essere eseguita al fine di escludere una riduzione accelerata dell'attività dell'asparaginasi. I livelli devono essere misurati preferibilmente tre giorni dopo l'ultima somministrazione di asparaginasi, ossia di prassi immediatamente prima di somministrare la dose successiva. Bassi livelli di attività dell'asparaginasi sono spesso accompagnati dalla comparsa di anticorpi anti-asparaginasi. In tali casi, si deve considerare il passaggio a un diverso preparato a base di asparaginasi, previa consultazione di un esperto.

##### *Ipoalbuminemia*

In conseguenza dell'alterazione della sintesi proteica, la riduzione dei livelli sierici di proteine (soprattutto albumina) si verifica con frequenza molto comune nei pazienti trattati con asparaginasi. Data l'importanza delle proteine sieriche per la funzione di legame e di trasporto di alcuni principi attivi, i livelli di proteine sieriche devono essere monitorati regolarmente.

##### *Iperammoniemia*

I livelli plasmatici di ammoniaca devono essere determinati in tutti i pazienti che presentano sintomi neurologici inspiegabili o vomito severo e prolungato. In caso di iperammoniemia con sintomi clinici severi, devono essere avviate misure terapeutiche e farmacologiche in grado di ridurre rapidamente i livelli plasmatici di ammoniaca (ad es. restrizione proteica ed emodialisi), di fare regredire gli stati catabolici e di incrementare l'eliminazione dei cataboliti azotati, e si deve richiedere la consulenza di un esperto.

*Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)*

La RPLS può verificarsi raramente durante il trattamento con qualsiasi asparaginasi (vedere paragrafo 4.8). Questa sindrome è caratterizzata nella risonanza magnetica (RM) da lesioni/edema reversibili (da alcuni giorni a mesi), principalmente nella regione posteriore del cervello. I sintomi della RPLS comprendono essenzialmente pressione arteriosa elevata, crisi convulsive, cefalea, alterazioni dello stato mentale e compromissione visiva acuta (principalmente cecità corticale o emianopsia omonima). Non è chiaro se l'RPLS sia causata dall'asparaginasi, dal trattamento concomitante o dalle patologie di base.

La terapia della RPLS è sintomatica, incluse misure per il trattamento delle crisi convulsive. Può essere necessario interrompere la somministrazione o ridurre la dose di medicinali immunosoppressori somministrati in concomitanza. Si deve richiedere la consulenza di un esperto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Generali

Asparaginasi può aumentare la tossicità di altri medicinali a causa del suo effetto sulla funzione epatica, ad es. aumento dell'epatotossicità con medicinali potenzialmente epatotossici, aumento della tossicità dei medicinali metabolizzati a livello epatico o legati alle proteine plasmatiche e alterazione della farmacocinetica e farmacodinamica dei medicinali legati alle proteine plasmatiche. Pertanto, si deve usare cautela nei pazienti trattati con altri medicinali metabolizzati per via epatica.

I parametri epatici devono essere monitorati in caso di somministrazione concomitante di medicinali potenzialmente epatotossici e asparaginasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

##### Agenti mielosoppressivi

Durante il trattamento con regimi contenenti asparaginasi, possono verificarsi mielosoppressione, con potenziale effetto su tutte le tre linee cellulari mieloidi (eritrociti, leucociti, trombociti), e infezioni. Il trattamento concomitante con medicinali mielosoppressivi e con medicinali noti per causare infezione è un'importante concausa e i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni e sintomi di mielosoppressione e infezione (vedere paragrafo 4.8).

##### Vincristina

La tossicità di vincristina può essere additiva alla tossicità di asparaginasi se i due agenti vengono somministrati in concomitanza. Pertanto, al fine di ridurre al minimo la tossicità, vincristina deve essere somministrata da 3 a 24 ore prima della somministrazione di asparaginasi.

##### Glucocorticoidi e/o anticoagulanti

L'uso concomitante di glucocorticoidi e/o anticoagulanti con asparaginasi può aumentare il rischio di alterazione dei parametri della coagulazione (vedere paragrafo 4.4).

Ciò può favorire la tendenza al sanguinamento (anticoagulanti) o alla trombosi (glucocorticoidi). È necessario pertanto usare cautela in caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti (ad es. cumarina, eparina, dipiridamolo, acido acetilsalicilico o farmaci antinfiammatori non steroidei) o glucocorticoidi.

##### Metotrexato

È stato dimostrato che l'inibizione della sintesi proteica secondaria alla deplezione di asparagina indotta da asparaginasi attenua l'effetto citotossico di metotrexato, che richiede la replicazione cellulare per la sua attività antineoplastica. Questo antagonismo si osserva se asparaginasi è somministrata prima di o in concomitanza con metotrexato. Al contrario, gli effetti antitumorali di metotrexato vengono potenziati quando asparaginasi viene somministrata 24 ore dopo il trattamento

con metotrexato. È stato dimostrato che questo regime riduce gli effetti gastrointestinali ed ematologici di metotrexato.

### Citarabina

I dati di laboratorio *in vitro* e *in vivo* indicano una riduzione dell'efficacia di citarabina ad alte dosi in caso di precedente somministrazione di asparaginasi. Tuttavia, quando asparaginasi è stata somministrata dopo citarabina si è osservato un effetto sinergico. Questo effetto è stato più pronunciato con un intervallo di trattamento di circa 120 ore.

### Vaccinazione

La vaccinazione concomitante con vaccini vivi aumenta il rischio di infezione grave. L'immunizzazione con vaccini vivi deve pertanto essere eseguita non prima di 3 mesi dopo il completamento del ciclo di trattamento antileucemico.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci ed evitare di iniziare una gravidanza durante la chemioterapia contenente asparaginasi e per 7 mesi dopo la fine del trattamento. Non essendo possibile escludere un'interazione indiretta fra i componenti del contraccettivo orale e asparaginasi, i contraccettivi orali non sono ritenuti sufficientemente sicuri in tale situazione clinica. Nelle donne in età fertile deve essere utilizzato un metodo diverso dai contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.4).

Gli uomini devono adottare misure contraccettive efficaci ed essere avvisati di non procreare durante il trattamento con asparaginasi e per 4 mesi dopo la fine del trattamento.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di asparaginasi in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali con asparaginasi, ma gli studi condotti con preparati di asparaginasi nei topi, nei ratti, nei polli e nei conigli hanno dimostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi sugli animali e del suo meccanismo di azione, Spectrila non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con asparaginasi.

### Allattamento

Non è noto se asparaginasi sia escreta nel latte materno. Data la possibilità che si verifichino reazioni avverse gravi nei lattanti, il trattamento con Spectrila deve essere interrotto durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo relativi all'effetto di asparaginasi sulla fertilità.

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

Spectrila altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, in particolare per gli effetti potenziali sul sistema nervoso e sull'apparato gastrointestinale (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La tossicità primaria di asparaginasi deriva dalle reazioni immunologiche causate dall'esposizione alla proteina batterica. Le reazioni di ipersensibilità vanno da vampate transitorie o eruzione cutanea e orticaria a broncospasmo, angioedema e anafilassi.

Inoltre il trattamento con asparaginasi può provocare disturbi nei sistemi organici che manifestano un elevato livello di sintesi proteica. Una ridotta sintesi proteica può provocare prevalentemente compromissione epatica, pancreatite acuta, riduzione della produzione di insulina con iperglicemia, riduzione della produzione di fattori della coagulazione (in particolare fibrinogeno e antitrombina III), con conseguenti disturbi della coagulazione (trombosi, emorragia) e riduzione della produzione di lipoproteine, che provoca ipertrigliceridemia.

Le reazioni avverse più gravi di Spectrila comprendono reazioni di ipersensibilità severe, quali shock anafilattico (raro), eventi tromboembolici (comune), pancreatite acuta (comune) ed epatotossicità severa, ad es. ittero, necrosi epatica, insufficienza epatica (raro).

Le reazioni avverse di Spectrila più frequentemente osservate (molto comuni) comprendono reazioni di ipersensibilità, iperglicemia, ipoalbuminemia, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, edema, affaticamento e alterazione dei parametri di laboratorio (ad es. transaminasi, bilirubina, lipidemia, parametri della coagulazione).

Dal momento che Spectrila è di solito utilizzato nella terapia di associazione con altri agenti antineoplastici, è spesso difficile separare i suoi effetti indesiderati da quelli degli altri medicinali.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse seguenti, elencate nella tabella 1, sono state raccolte da studi clinici condotti con Spectrila in 125 bambini con ALL di nuova diagnosi, nonché dall'esperienza post-marketing con altri preparati di asparaginasi prodotti da *E. coli* in bambini e adulti.

Le reazioni avverse sono classificate per frequenza, indicando per prime le più frequenti. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze in questa tabella sono definite con la convenzione seguente:

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 ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1**

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Frequenza e reazioni avverse</b>   |
|---|---|
| Infezioni ed infestazioni                   | <b>Non nota</b><br>Infezioni  |
| Patologie del sistema emolinfopoietico      | <b>Comune</b><br>Coagulazione intravascolare disseminata (DIC), anemia, leucopenia, trombocitopenia   |
| Disturbi del sistema immunitario            | <b>Molto comune</b><br>Ipersensibilità, inclusi vampate, eruzione cutanea, ipotensione, edema/angioedema, orticaria, dispnea<br><br><b>Comune</b><br>Ipersensibilità, incluso broncospasmo<br><br><b>Raro</b><br>Shock anafilattico |
| Patologie endocrine                         | <b>Molto raro</b><br>Ipotiroidismo secondario, ipoparatiroidismo  |

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                              | <b>Frequenza e reazioni avverse</b>  |
|--|--|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              | <p><b>Molto comune</b><br/>Iperglicemia, ipoalbuminemia</p> <p><b>Comune</b><br/>Ipoglicemia, diminuzione dell'appetito, calo ponderale</p> <p><b>Non comune</b><br/>Iperuricemia, iperammoniemia</p> <p><b>Raro</b><br/>Chetoacidosi diabetica</p>  |
| Disturbi psichiatrici  | <p><b>Comune</b><br/>Depressione, allucinazioni, confusione</p>  |
| Patologie del sistema nervoso  | <p><b>Comune</b><br/>Segni e sintomi neurologici comprendenti agitazione, capogiri e sonnolenza</p> <p><b>Non comune</b><br/>Cefalea</p> <p><b>Raro</b><br/>Ictus ischemico, sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS), convulsioni, alterazioni della coscienza, incluso coma</p> <p><b>Molto raro</b><br/>Tremore</p> |
| Patologie vascolari  | <p><b>Comune</b><br/>Trombosi, in particolare trombosi del seno cavernoso o trombosi venosa profonda, emorragia</p>  |
| Patologie gastrointestinali  | <p><b>Molto comune</b><br/>Diarrea, nausea, vomito, dolore addominale</p> <p><b>Comune</b><br/>Pancreatite acuta</p> <p><b>Raro</b><br/>Pancreatite emorragica, pancreatite necrotizzante, parotite</p> <p><b>Molto raro</b><br/>Pancreatite con esito fatale, pseudocisti pancreatiche</p>  |
| Patologie epatobiliari   | <p><b>Raro</b><br/>Insufficienza epatica con esito potenzialmente fatale, necrosi epatica, colestasi, ittero</p> <p><b>Non nota</b><br/>Steatosi epatica</p>   |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <p><b>Molto comune</b><br/>Edema, affaticamento</p> <p><b>Comune</b><br/>Dolore (dolore dorsale, dolore articolare)</p>  |

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Frequenza e reazioni avverse</b>  |
|---|--|
| Esami diagnostici                           | <p><b>Molto comune</b><br/>Aumento di: transaminasi, bilirubinemia, fosfatasi alcalina ematica, colesterolemia, trigliceridemia, lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), attività della lipoproteina lipasi, urea ematica, ammoniaca, lattato deidrogenasi (LDH) ematica<br/>Riduzione di: antitrombina III, fibrinogeno ematico, colesterolemia, lipoproteine a bassa densità (LDL), proteine totali</p> <p><b>Comune</b><br/>Aumento di: amilasi, lipasi<br/>Anomalie dell'elettroencefalogramma (EEG) (riduzione dell'attività delle onde alfa, aumento dell'attività delle onde teta e delta)</p> |

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Spectrila può indurre anticorpi di diversi classi di immunoglobuline (IgG, IgM, IgE). Questi anticorpi possono provocare reazioni allergiche cliniche, inattivare l'attività enzimatica o accelerare l'eliminazione di asparaginasi.

Le reazioni allergiche possono manifestarsi con vampate, eruzione cutanea, dolore (dolore articolare, dolore dorsale e dolore addominale), ipotensione, edema/angioedema, orticaria, dispnea, broncospasmo fino a shock anafilattico.

La probabilità di comparsa di reazioni allergiche aumenta con il numero di dosi somministrate; tuttavia, in casi molto rari, le reazioni possono verificarsi con la prima dose di asparaginasi. La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità ad asparaginasi si osserva durante le fasi di trattamento successive (trattamento di re-induzione, intensificazione ritardata).

In uno studio clinico condotto in bambini con ALL di nuova diagnosi (studio MC-ASP.5/ALL), sono state osservate le seguenti frequenze di eventi allergici (tabella 2).

**Tabella 2: Frequenza di pazienti con reazioni allergiche (MC-ASP.5/ALL; gruppo per l'analisi di sicurezza)**

| <b>Gruppo di trattamento</b>  | <b>Spectrila</b> | <b>Asparaginasi di riferimento</b> |
|---|------------------|------------------------------------|
| Numero di pazienti  | 97               | 101                                |
| Reazioni allergiche entro 12 ore dall'infusione di asparaginasi, durante il trattamento di induzione  | 2 (2,1%)         | 5 (5,0%)                           |
| Qualsiasi evento allergico* entro 24 ore dall'infusione di asparaginasi, durante il trattamento di induzione  | 16 (16%)         | 24 (24%)                           |
| *Comprendente tutte le reazioni allergiche entro 12 ore dall'infusione di asparaginasi e tutti gli eventi avversi con termini Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) sincope (svenimento), ipotensione, eruzione cutanea, vampate, prurito, dispnea, reazione nella sede di iniezione o ostruzione delle vie respiratorie entro 24 ore dall'infusione di asparaginasi |                  |                                    |

Non sono state osservate reazioni allergiche in alcuno dei 12 lattanti di età < 1 anno durante il trattamento con Spectrila (studio MC-ASP.6/INF).

In caso di comparsa di sintomi allergici, la somministrazione di Spectrila deve essere interrotta immediatamente (vedere paragrafo 4.4).

##### *Immunogenicità*

Nello studio condotto in bambini/adolescenti di età compresa tra 1 e 18 anni con ALL di nuova diagnosi (studio MC-ASP.5/ALL), fino al giorno 33 del trattamento di induzione 10 pazienti nel gruppo Spectrila (10,3%) e 9 nel gruppo di riferimento (8,9%) sono risultati positivi agli anticorpi anti-asparaginasi in almeno un tempo di rilevazione.

Una percentuale di pazienti paragonabile in entrambi i gruppi ha sviluppato anticorpi anti-asparaginasi prima dell'inizio della fase di trattamento post-induzione (Spectrila 54,6% vs. *E. coli*-asparaginasi di riferimento 52,5%). La maggior parte degli anticorpi anti-asparaginasi si è sviluppata nel tempo intercorso fra l'ultima infusione di asparaginasi al giorno 33 e l'inizio del trattamento post-induzione al giorno 79.

Nessun anticorpo anti-asparaginasi è stato rilevato in alcuno dei 12 lattanti di età < 1 anno durante il trattamento con Spectrila (studio MC-ASP.6/INF).

#### *Ipotiroidismo*

Vi sono state segnalazioni di ipotiroidismo secondario transitorio, probabilmente causato da una riduzione dei livelli sierici di globulina legante la tiroxina dovuta all'inibizione della sintesi proteica indotta da asparaginasi.

#### *Ipoalbuminemia*

In conseguenza dell'alterazione della sintesi proteica, la riduzione dei livelli sierici di proteine (soprattutto albumina) si verifica con frequenza molto comune nei pazienti trattati con asparaginasi (vedere paragrafo 4.4). In conseguenza dell'ipoalbuminemia, può verificarsi edema.

#### *Dislipidemia*

Alterazioni da lievi a moderate dei valori di lipidemia (ad es. aumento o riduzione del colesterolo, aumento dei trigliceridi, aumento della frazione VLDL e riduzione dell'LDL, aumento dell'attività della lipoproteina lipasi) si osservano con frequenza molto comune nei pazienti trattati con asparaginasi; nella maggior parte dei casi tali alterazioni si presentano senza sintomi clinici. La somministrazione concomitante di glucocorticoidi può essere una concausa. Tuttavia, in rari casi è stata segnalata ipertrigliceridemia severa (trigliceridi > 1.000 mg/dl), che aumenta il rischio di sviluppo di pancreatite acuta. L'iperlipidemia associata ad asparaginasi deve essere trattata a seconda della severità e dei sintomi clinici.

#### *Iperammoniemia*

Iperammoniemia è stata segnalata con frequenza non comune nei pazienti trattati con protocolli terapeutici contenenti asparaginasi, in particolare nei pazienti che presentavano in aggiunta compromissione epatica. In casi molto rari, è stata riferita iperammoniemia severa, che può indurre disturbi neurologici, quali crisi convulsive e coma.

#### *Iperglicemia e ipoglicemia*

Alterazioni della funzione pancreatica endocrina si osservano con frequenza molto comune durante il trattamento con asparaginasi e si manifestano prevalentemente sotto forma di iperglicemia. Tali eventi sono in genere transitori.

In rari casi è stata segnalata chetoacidosi diabetica.

Ipoipoglicemia, per lo più senza sintomi clinici, è stata osservata con frequenza comune nei pazienti trattati con asparaginasi. Il meccanismo che provoca questa reazione non è noto.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Le reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale osservate nei pazienti trattati con protocolli terapeutici contenenti asparaginasi comprendono alterazioni dell'EEG, crisi convulsive, capogiri, sonnolenza, coma e cefalea.

Le cause di tali patologie del sistema nervoso non sono chiare. Potrebbe essere necessario escludere iperammoniemia e trombosi del seno venoso.

In rari casi, durante la terapia con regimi contenenti asparaginasi è stata osservata la RPLS.

### *Patologie gastrointestinali*

Nausea/vomito si osservano con frequenza molto comune nei pazienti sottoposti a regimi di trattamento contenenti asparaginasi, ma sono in genere lievi. Sono stati segnalati inoltre anoressia, perdita dell'appetito, crampi addominali, diarrea e calo ponderale.

Pancreatite acuta si è sviluppata in meno del 10% dei pazienti. In casi rari, si verifica pancreatite emorragica o necrotizzante. Vi sono state segnalazioni isolate di esiti fatali. Alcuni casi di parotite indotta da asparaginasi sono stati riferiti in letteratura.

### Popolazione pediatrica

I dati sulla sicurezza di Spectrila nei lattanti di età < 1 anno sono limitati.

### Adulti e altre popolazioni speciali

Dal punto di vista qualitativo, le stesse reazioni avverse al farmaco indotte da asparaginasi si osservano negli adulti e nei bambini; è tuttavia noto che alcuni di questi effetti indesiderati (ad es. eventi tromboembolici) si verificano con frequenza più elevata nei pazienti adulti, rispetto alla popolazione pediatrica.

A causa della maggiore frequenza di co-morbilità, quali compromissione epatica e/o renale, i pazienti di età > 55 anni di solito tollerano il trattamento con asparaginasi peggio dei pazienti pediatrici.

### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di asparaginasi con sintomi clinici. Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento è sintomatico e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX02

### Meccanismo d'azione

Asparaginasi idrolizza l'asparagina in acido aspartico e ammoniaca. Al contrario delle cellule normali, le cellule tumorali linfoblastiche hanno una capacità molto limitata di sintetizzare l'asparagina, a causa di una riduzione significativa dell'espressione di asparagina sintetasi. Pertanto, richiedono asparagina che si diffonde dall'ambiente extracellulare. In conseguenza della deplezione di asparagina indotta da asparaginasi nel siero, la sintesi proteica delle cellule tumorali linfoblastiche viene disturbata, senza interessare la maggior parte delle cellule normali. Asparaginasi può essere tossica anche per le cellule normali che si dividono rapidamente e dipendono in una certa misura dall'apporto esogeno di asparagina.

A causa del gradiente di concentrazione dell'asparagina tra lo spazio extravascolare e intravascolare, i livelli di asparagina vengono in seguito ridotti anche negli spazi extravascolari, ad es. nel liquido cerebrospinale.

### Effetti farmacodinamici

In uno studio clinico condotto in bambini con ALL di nuova diagnosi (studio MC-ASP.4/ALL), è stato dimostrato che subito dopo la fine dell'infusione di asparaginasi le concentrazioni medie di asparagina nel siero scendevano da concentrazioni pre-dose di circa 40 µM a meno del limite inferiore di quantificazione del metodo bioanalitico (< 0,5 µM). Le concentrazioni medie di asparagina nel siero sono rimaste al di sotto di 0,5 µM da subito dopo il termine della prima infusione di asparaginasi fino ad almeno tre giorni dopo l'ultima infusione. Successivamente, i livelli sierici di asparagina sono nuovamente aumentati, ritornando ai valori normali entro 1 - 3 settimane.

Oltre all'asparagina, asparaginasi è in grado di scindere anche l'amminoacido glutammina in acido glutammico e ammoniaca, con un'efficienza tuttavia molto minore. Gli studi clinici con asparaginasi hanno dimostrato che i livelli di glutammina vengono solo moderatamente interessati, con una variabilità interindividuale molto elevata. Subito dopo la fine dell'infusione di asparaginasi, i livelli sierici di glutammina si sono ridotti di una percentuale massima del 50%, da livelli pre-dose di circa 400 µM, ma sono tornati rapidamente a valori normali entro alcune ore.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Studio in bambini/adolescenti da 1 a 18 anni di età con ALL di nuova diagnosi*

L'efficacia e la sicurezza di Spectrila sono state confrontate con asparaginasi nativa prodotta da *E. coli* (medicinale di riferimento) in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco (studio MC-ASP.5/ALL; basato sul protocollo di trattamento dell'ALL DCOG ALL10), condotto in 199 bambini/adolescenti di età compresa tra 1 e 18 anni con ALL di nuova diagnosi. I pazienti hanno ricevuto 5.000 U/m<sup>2</sup> di asparaginasi (Spectrila o asparaginasi di riferimento prodotta da *E. coli*) nei giorni 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 e 33 del trattamento di induzione. Dopo il trattamento di induzione, i pazienti hanno continuato il trattamento con regimi chemioterapici che prevedevano un ulteriore trattamento con asparaginasi.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con deplezione completa dell'asparagina nel siero (definita come livelli sierici di asparagina al di sotto del limite di quantificazione inferiore (< 0,5 µM) in tutti i tempi di rilevazione, misurati dal giorno 12 fino al giorno 33) durante il trattamento di induzione. L'obiettivo dello studio era dimostrare la non-inferiorità di Spectrila rispetto ad asparaginasi di riferimento prodotta da *E. coli*, con riferimento all'endpoint primario.

I risultati di questo studio sono riportati nella tabella 3:

**Tabella 3: Risultati di efficacia (MC-ASP.5/ALL; analisi completa)**

| Gruppo di trattamento   | Spectrila                        | Asparaginasi di riferimento |
|---|----------------------------------|-----------------------------|
| Numero di pazienti  | 98                               | 101                         |
| <b>Deplezione completa dell'asparagina nel siero</b>                        |                                  |                             |
| <i>Si</i>   | 93 (94,9%)                       | 95 (94,1%)                  |
| <i>No</i>   | 2 (2,0%)                         | 2 (2,0%)                    |
| <i>Non valutabile</i>   | 3 (3,1%)                         | 4 (4,0%)                    |
| <i>Differenza (IC al 95%<sup>a</sup>); valore p<sup>b</sup></i>             | 0,8% (-6,25%; 8,04%); p = 0,0028 |                             |
| <b>Deplezione completa dell'asparagina nel LCS</b>                          |                                  |                             |
| <i>Si<sup>c</sup></i>   | 82 (83,7%)                       | 88 (87,1%)                  |
| <i>No</i>   | 1 (1,0%)                         | 6 (5,9%)                    |
| <i>Non valutabile</i>   | 15 (15,3%)                       | 7 (6,9%)                    |
| <i>Differenza (IC al 95%<sup>a</sup>)</i>                                   | -3,5% (-13,67%; 6,58%)           |                             |
| <b>Tasso di remissione completa al termine del trattamento di induzione</b> |                                  |                             |
| <i>Si</i>   | 90 (91,8%)                       | 97 (96,0%)                  |
| <i>No</i>   | 2 (2,0%)                         | 2 (2,0%)                    |
| <i>Non valutabile/non noto</i>  | 6 (6,1%)                         | 2 (2,0%)                    |
| <i>Differenza (IC al 95%<sup>a</sup>)</i>                                   | -4,2% (-11,90%; 2,81%)           |                             |

| Gruppo di trattamento   | Spectrila               | Asparaginasi di riferimento |
|---|-------------------------|-----------------------------|
| Numero di pazienti  | 98                      | 101                         |
| <b>Stato MRD al termine del trattamento di induzione</b>  |                         |                             |
| <i>MRD negativa</i>   | 29 (29,6%)              | 32 (31,7%)                  |
| <i>MRD positiva</i>   | 63 (64,3%)              | 60 (59,4%)                  |
| <i>Non valutabile/non noto</i>  | 6 (6,1%)                | 9 (8,9%)                    |
| <i>Differenza (IC al 95%<sup>a</sup>)</i>   | -2,1% (-14,97%; 10,84%) |                             |
| <i>IC = intervallo di confidenza; LCS = liquido cerebrospinale; MRD = malattia minima residua (minimal residual disease)</i>  |                         |                             |
| <i><sup>a</sup> Intervallo di confidenza esatto non condizionato basato su Chan e Zhang</i>   |                         |                             |
| <i><sup>b</sup> Test esatto di non-inferiorità non condizionato per le differenze binomiali basato su stime di massima verosimiglianza vincolate</i>                                    |                         |                             |
| <i><sup>c</sup> I pazienti sono stati considerati responder se i valori di asparagina nel LCS il giorno di protocollo 33 erano al di sotto del limite di quantificazione inferiore.</i> |                         |                             |

Durante il trattamento di induzione, le reazioni avverse al farmaco tipiche dell'asparaginasi, come aumento degli enzimi epatici/bilirubina ( $\geq$  Grado III CTCAE: 44,3% vs. 39,6%), emorragia o tromboembolia ( $\geq$  Grado II CTCAE: 2,1% vs. 4,0%) e neurotossicità ( $\geq$  Grado III CTCAE: 4,1% vs. 5,9%) sono state osservate con frequenze paragonabili in entrambi i gruppi (Spectrila vs. asparagina di riferimento).

#### *Studio in bambini con ALL di nuova diagnosi*

In uno studio clinico non controllato (studio MC-ASP.6/INF), 12 lattanti (età mediana [intervallo] al momento della prima infusione: 6 mesi [0,5 - 12,2 mesi]) con ALL di nuova diagnosi sono stati trattati con Spectrila nell'ambito del protocollo INTERFANT-06. I pazienti hanno ricevuto asparaginasi a una dose di 10.000 U/m<sup>2</sup>, aggiustata per l'età del paziente al momento della somministrazione (< 6 mesi: 6.700 U/m<sup>2</sup>; 6 - 12 mesi: 7.500 U/m<sup>2</sup>; > 12 mesi: 10.000 U/m<sup>2</sup>), nei giorni 15, 18, 22, 25, 29 e 33 del trattamento di induzione. La deplezione dell'asparagina nel siero è stata completa in 11 pazienti su 12 (92%). Tutti i 12 pazienti (100%) presentavano una risposta completa (*complete response*, CR) dopo il trattamento di induzione.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri farmacocinetici di Spectrila sono stati determinati in 7 pazienti adulti, dopo infusione endovenosa di 5.000 U/m<sup>2</sup>.

### Assorbimento

Asparaginasi non è assorbita dal tratto gastrointestinale, pertanto Spectrila deve essere somministrato per via endovenosa.

### Distribuzione

Asparaginasi si distribuisce principalmente all'interno dello spazio intravascolare. Il volume di distribuzione medio (deviazione standard, DS) allo *steady state* ( $V_{dss}$ ) era di 2,47 l (0,45 l). Asparaginasi non sembra penetrare nella barriera ematoencefalica in quantità misurabile. Le concentrazioni sieriche massime mediane (intervallo) dell'attività dell'asparaginasi erano pari a 2.324 U/l (1.625 - 4.819 U/l). Il picco ( $C_{max}$ ) di attività di asparaginasi nel siero è stato raggiunto con un ritardo di circa 2 ore dopo la fine dell'infusione. Dopo somministrazioni ripetute di asparaginasi a una dose di 5.000 U/m<sup>2</sup> ogni tre giorni, i livelli minimi di attività dell'asparaginasi nel siero variavano da 108 a 510 U/l.

### Biotrasformazione

Il metabolismo di asparaginasi non è noto, ma si ritiene verificarsi attraverso la degradazione all'interno del sistema reticolo-istiocitario e mediante le proteasi sieriche.

### Eliminazione

L'emivita terminale (emivita di eliminazione) media  $\pm$  DS dell'attività dell'asparaginasi nel siero è stata di  $25,8 \pm 9,9$  h, con un intervallo compreso tra 14,2 e 44,2 h.

### Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Negli studi clinici condotti con asparaginasi, livelli minimi di attività sierica dell'asparaginasi superiori a 100 U/l sono stati raggiunti nella maggior parte dei pazienti, quasi sempre correlati a una completa deplezione dell'asparagina nel siero e nel liquido cerebrospinale (LCS). Anche i pochi pazienti con livelli minimi di attività sierica dell'asparaginasi di 10 - 100 U/l hanno di solito evidenziato una deplezione completa dell'asparagina nel siero e nel LCS.

### Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici dopo la somministrazione di 5.000 U/m<sup>2</sup> di Spectrila sono stati determinati in 14 bambini/adolescenti (età 2 - 14 anni) con ALL di nuova diagnosi (studio MC-ASP.4/ALL). I risultati sono riportati nella tabella 4.

**Tabella 4: Parametri farmacocinetici di Spectrila in 14 bambini/adolescenti**

| <b>Parametro</b>                                   | <b>Mediana (intervallo)</b>    |
|--|--------------------------------|
| Area sotto la curva (AUC <sub>0-72h</sub> )        | 60.165 (38.627 - 80.764) U*h/l |
| Concentrazione sierica massima (C <sub>max</sub> ) | 3.527 (2.231 - 4.526) U/l      |
| Tempo alla C <sub>max</sub>                        | 0 (0 - 2) h                    |
| Emivita  | 17,33 (12,54 - 22,91) h        |
| Clearance totale                                   | 0,053 (0,043 - 0,178) l/h      |
| Volume di distribuzione                            | 0,948 (0,691 - 2,770) l        |

I livelli minimi mediani di attività sierica di asparaginasi sono stati misurati in 81 bambini/adolescenti con ALL di nuova diagnosi tre giorni dopo l'infusione di asparaginasi (appena prima della somministrazione prevista della dose successiva), durante il trattamento di induzione, ed erano compresi fra 168 e 184 U/l (studio MC-ASP.5/ALL).

I livelli minimi di attività sierica sono stati misurati in 12 lattanti (di età compresa tra la nascita e 1 anno) con ALL di nuova diagnosi (studio MC-ASP.6/INF). I livelli minimi di attività sierica dell'asparaginasi mediani (intervallo) nei giorni 18, 25 e 33 sono stati rispettivamente 209 (42 - 330) U/l, 130 (6 - 424) U/l e 32 (1 - 129) U/l. Il più basso livello mediano di attività al giorno 33 rispetto alle due misurazioni precedenti era in parte dovuto al fatto che quest'ultimo campione sierico era stato prelevato 4 giorni dopo l'ultima infusione di asparaginasi, anziché tre giorni come nelle altre occasioni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi preclinici di tossicità a dosi ripetute e di sicurezza farmacologica condotti nel ratto non rivelano rischi particolari per l'uomo, eccetto un effetto saluretico lieve ma significativo a dosi inferiori a quella raccomandata per pazienti ALL. Inoltre, il valore di pH urinario e il peso relativo dei reni risultavano aumentati a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Le evidenze derivate dai dati pubblicati con asparaginasi presentano un potenziale mutageno, clastogenico e cancerogeno di asparaginasi trascurabile.

Asparaginasi ha causato un aumento dell'incidenza di malformazioni (incluse quelle del sistema nervoso centrale, del cuore e del sistema scheletrico) e di morte fetale a dosi simili o superiori rispetto a quelle proposte clinicamente (su base U/m<sup>2</sup>) in una serie di specie, tra cui topo, ratto e/o coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcino integro

4 anni

Soluzione ricostituita e diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 2 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro (vetro di tipo I) incolore da 20 ml, chiuso da un tappo in gomma butilica, da un sigillo in alluminio e da una capsula di chiusura a strappo in plastica, contenente 10.000 U di asparaginasi.

Ogni confezione contiene 1 o 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per la dissoluzione della polvere, iniettare con attenzione verso la parete interna del flaconcino 3,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa per iniezione (non iniettare direttamente sulla o nella polvere). La dissoluzione del contenuto avviene con una lenta rotazione (evitare la formazione di schiuma dovuta all'agitazione). La soluzione ricostituita può presentare una leggera opalescenza.

La quantità calcolata di asparaginasi viene ulteriormente diluita in 50 - 250 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Germania  
Tel.: +49 4103 8006-0  
Fax: +49 4103 8006-100  
E-mail: contact@medac.de

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

EU/1/15/1072/001  
EU/1/15/1072/002

AIC n.: 044700019/E  
AIC n.: 044700021/E

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2016  
Data del rinnovo più recente: 24 settembre 2020

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

03/2023

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