

ONCASPAR[®]
pegaspargase

SOLUÇÃO INJETÁVEL.

FRASCO AMPOLA - 750 U/ML

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ONCASPAR®
pegaspargase

APRESENTAÇÕES

Embalagem com 01 frasco-ampola de 5 mL de solução injetável contendo 3750 U de pegaspargase (750 U/mL).

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 5 mL de solução injetável contém 3750 U de pegaspargase.

Cada mL de solução injetável contém:

pegaspargase*.....750 U**

Excipientes q.s.p.1 mL

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.

* O princípio ativo é um conjugado covalente da L-asparaginase nativa de *Escherichia coli* com monometoxipropilenoglicol.

** Uma unidade é definida como a quantidade de enzima necessária para a liberação de 1µmol de amônia por minuto em pH 7,3 e a 37°C.

A potência deste produto não deve ser comparada à de outra proteína, peguilada ou não peguilada, da mesma classe terapêutica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ONCASPAR é indicado como um componente da terapia antineoplásica combinada de pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

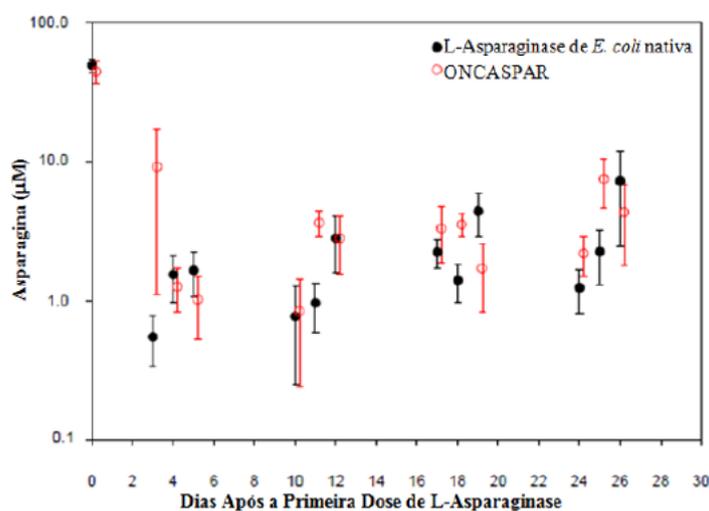
Primeira linha em LLA Estudo CCG-1962

A segurança e eficácia de ONCASPAR foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, randomizado, com controle ativo (Estudo CCG-1962). Neste estudo, 118 pacientes pediátricos, com idade entre 1 e 9 anos com LLA de risco padrão, não tratada anteriormente, foram randomizados, na proporção de 1:1, para receber ONCASPAR ou L-asparaginase nativa de *E. coli*, como parte de uma terapia combinada. ONCASPAR foi administrado por via intramuscular, na dose de 2500 Unidades (U)/m², no Dia 3 da fase de Indução de 4 semanas e no Dia 3 de cada uma das duas fases de Intensificação Tardia (DI) de 8 semanas. A L-asparaginase nativa de *E. coli* foi administrada por via intramuscular, na dose de 6.000 U/m², três vezes por semana, em um total de 9 doses durante a fase de indução e em um total de 6 doses durante cada fase de intensificação tardia.

A determinação primária da eficácia foi baseada na demonstração da depleção da asparagina de maneira similar (magnitude e duração) nos grupos de ONCASPAR e L-asparaginase nativa de *E. coli*. O objetivo especificado pelo protocolo foi atingir uma concentração sérica de asparagina $\leq 1 \mu\text{M}$. A proporção de pacientes com este nível de depleção foi similar entre os 2 braços do estudo, durante todas as 3 fases de tratamento, nos *timepoints* especificados pelo protocolo.

-Em todas as fases de tratamento, as concentrações séricas de asparagina diminuíram dentro de 4 dias após a primeira dose de asparaginase na respectiva fase de tratamento, permanecendo baixas por aproximadamente 3 semanas para os grupos de ONCASPAR e L-asparaginase nativa de *E. coli*. As concentrações séricas de asparagina durante a fase de indução são mostradas na Figura 1. Os padrões de depleção da asparagina sérica nas duas fases de intensificação tardia são similares ao padrão de depleção da asparagina sérica na fase de indução

Figura 1: Concentração sérica média (\pm erro padrão) de asparagina durante a fase de indução do Estudo CCG-1962



Observação: ONCASPAR (2500 U/m² por via intramuscular) foi administrado no Dia 3 da fase de indução de 4 semanas. A L-asparaginase nativa de *E. coli* (6000 U/m² por via intramuscular) foi administrada 3 vezes por semana, em um total de 9 doses durante a indução.

As concentrações de asparagina no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram determinadas em 50 pacientes durante a fase de indução. A asparagina no LCR foi reduzida de uma concentração média pré-tratamento de 3,1 μM para 1,7 μM no Dia 4 \pm 1 e 1,5 μM no Dia 25 \pm 1 pós administração de ONCASPAR. Estes resultados foram similares aos observados no grupo de tratamento com a L-asparaginase nativa de *E. coli*.

Embora a Sobrevida Livre de Eventos (SLE) em três anos para os braços de tratamento com ONCASPAR e L-asparaginase nativa de *E. coli* tenham sido semelhantes e na faixa de 80%, o Estudo CCG-1962 não foi desenhado para avaliar diferenças nas taxas de SLE.

Estudo DFCI 11-001

O estudo DFCI 11-001, conduzido pelo *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI), está em andamento, e é um estudo com controle ativo, randomizado, multicêntrico, de uma asparaginase peguilada de uso intravenoso ainda em investigação, versus ONCASPAR, em crianças e adolescentes com idade entre 1 e < 22 anos e diagnóstico recente de LLA, tratados de acordo com protocolo terapêutico de LLA do DFCI. Um total de 239 pacientes foi randomizado, dos quais, 237 foram tratados com uma das drogas do estudo (146 do sexo masculino/ 91 do sexo feminino);

destes, 119 pacientes (115 com diagnóstico de LLA) foram tratados com ONCASPAR 2.500 U/m². O tratamento com ONCASPAR foi administrado durante a Indução (Dia 7) e então a cada 2 semanas em um total de 30 semanas de terapia Pós Indução. Os pacientes randomizados foram estratificados com base no grupo de risco (risco padrão/alto/muito alto) incluindo LLA de células B e T.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança e aplicabilidade da asparaginase peguilada em investigação comparada com ONCASPAR, quando administrada por via intravenosa em uma única dose durante a fase de indução e a cada 3 semanas por 30 semanas durante a terapia de pós indução. Os resultados de eficácia de ambos os braços de tratamento incluíram a determinação de Doença Residual Mínima (DRM) no dia 32 da Indução, e as taxas de Sobrevida livre de eventos e Sobrevida global.

Na análise final, a percentagem de pacientes no braço de ONCASPAR com DRM negativa (DRM negativa é definida por níveis <0,001 por PCR) no dia 32 da Indução foi de 87,9% (80/91). A sobrevida livre de eventos em um ano foi 98,0 (IC 95; 92,3- 99,5) e a sobrevida global em um ano foi 100 (IC 95; 100-100) neste estudo.

Estudo AALL07P4

Este estudo foi conduzido pelo *Children's Oncology Group* (COG) em pacientes entre 1 e <31 anos com diagnóstico recente de LLA precursor B de alto risco de acordo com o *National Cancer Institute* (NCI). Este foi um estudo piloto aberto, controlado, randomizado para comparar uma asparaginase peguilada investigacional versus ONCASPAR como primeira linha de tratamento para LLA. Um total de 166 pacientes foi randomizado, dos quais, 163 foram tratados com uma das drogas em estudo (83 do sexo masculino/ 80 do sexo feminino). Desses 163 pacientes, 54 foram tratados com ONCASPAR, na dose de 2.500 U/m². ONCASPAR foi administrado por via intravenosa durante as fases de Indução/ Indução Estendida, Consolidação, Intensificação tardia e Manutenção Interina de um regime de tratamento ampliado de *Berlin Frankfurt Münster* (aBFM).

O objetivo primário do estudo foi determinar a comparabilidade da farmacocinética da asparaginase peguilada investigacional versus ONCASPAR quando administradas por via intravenosa durante a indução e a consolidação. Os resultados de eficácia coletados de ambos os braços de tratamento incluíram Doença Residual Mínima (DRM) no Dia 29 da indução, e taxas de Sobrevida Livre de Eventos e Sobrevida Global.

Na análise final, a percentagem de pacientes no braço de tratamento com ONCASPAR com DRM negativa (<0,1% de células leucêmicas na medula óssea) no Dia 29 da indução foi 80% (40/50). Em 4 anos, a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global para o braço de tratamento com ONCASPAR foi de 81,8 (IC 95;62,9,-91,74) e 90,4 (IC95; 78,5,-95,9), respectivamente.

Pacientes com LLA hipersensíveis à asparaginase

A segurança e eficácia do ONCASPAR foi avaliada em 4 estudos abertos que incluíram um total de 42 pacientes com leucemia aguda e múltiplas recidivas [39 (93%) com LLA] com histórico de reação alérgica clínica prévia à asparaginase. A hipersensibilidade à asparaginase foi definida por histórico de erupção cutânea sistêmica, urticária, broncoespasmo, edema laríngeo e hipotensão, ou eritema e urticária localizados, ou inchaço localizado, superior a 2 centímetros, pelo menos 10 minutos após a administração de qualquer forma de L-asparaginase nativa de *E. coli*. Todos os pacientes receberam ONCASPAR na dose de 2.000 ou 2.500 U/m² administradas por via intramuscular ou intravenosa a cada 14 dias. Os pacientes receberam ONCASPAR como agente único ou em combinação com outras quimioterapias. A taxa de resposta à reindução foi de 50% (intervalo de confiança de 95%: 35%, 65%), baseada em 36% de remissões completas e 14% de

remissões parciais. Estes resultados foram semelhantes às taxas de resposta global relatadas para pacientes com LLA que receberam quimioterapia de reindução com L-asparaginase nativa de *E. coli* em segunda linha. A atividade antitumoral também foi observada com o ONCASPAR como agente único. Três respostas (1 remissão completa e 2 remissões parciais) foram observadas em 9 pacientes adultos e pediátricos com LLA recidivada e hipersensibilidade à L-asparaginase nativa de *E. coli*.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A L-asparaginase é uma enzima que catalisa a conversão do aminoácido L-asparagina em ácido aspártico e amônia. Considera-se que o mecanismo de ação de ONCASPAR seja baseado na destruição seletiva das células leucêmicas devido à depleção da asparagina plasmática. Células leucêmicas com baixa expressão de asparagina sintetase tem capacidade reduzida para sintetizar L-asparagina e, portanto, dependem de uma fonte exógena de asparagina para sobreviver. A depleção de asparagina, resultante do tratamento com a enzima L-asparaginase, mata as células leucêmicas. As células normais, no entanto, devido a sua capacidade de sintetizar a L-asparagina, são menos afetadas pela depleção da L-asparagina plasmática.

Farmacodinâmica

O efeito farmacodinâmico de ONCASPAR foi avaliado em dois estudos, Estudo CCG-1962 e Estudo AALL07P4.

No Estudo CCG-1962, a farmacodinâmica foi avaliada em 57 pacientes pediátricos recém diagnosticados com LLA de risco padrão que receberam três doses intramusculares de ONCASPAR (2.500 U/m²), uma durante a fase de indução e outra em cada uma das duas fases de intensificação tardia.

A atividade farmacodinâmica foi avaliada através de medições seriadas de asparagina no soro (n = 57) e líquido cefalorraquidiano (LCR) (n = 50). Os dados para a depleção de asparagina foram apresentados nos RESULTADOS DE EFICÁCIA (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). O efeito farmacodinâmico de ONCASPAR foi também avaliado em 47 sujeitos elegíveis com LLA precursor B de alto risco (Estudo AALL07P4), que receberam doses intravenosas de ONCASPAR 2.500 U/m² durante as fases de Indução e Consolidação (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Dentro de 24 horas após a indução e a primeira dose da consolidação, ONCASPAR diminuiu as concentrações de L-asparagina plasmática para valores abaixo do limite de quantificação do teste. A depleção foi sustentada por aproximadamente duas semanas. Após a dose de Indução, a concentração de asparagina no LCR foi reduzida no quarto dia e permaneceu em grande parte indetectável até o décimo oitavo dia após a dose. Esses resultados demonstraram que uma dose de 2.500 U/m² de ONCASPAR mantém a depleção de L-asparagina por, aproximadamente, duas semanas após a dose.

Farmacocinética

Primeira linha na LLA

Avaliações farmacocinéticas foram baseadas em um ensaio enzimático que mediu a atividade da asparaginase após a administração intramuscular (Estudo CCG-1962) e intravenosa (Estudos AALL07P4 e DFCI 11-001) de ONCASPAR. A farmacocinética sérica foi avaliada em 34 pacientes pediátricos recém-diagnosticados com LLA de risco padrão no Estudo CCG-1962 após administração intramuscular de 2.500 U/m². A atividade média da asparaginase atingiu o seu pico no quinto dia após a injeção com uma média de 1 U/mL. A meia-vida média de absorção a partir do local da injeção foi de 1,7 dias e a meia-vida de eliminação foi de 5,5 dias. O volume de

distribuição em estado de equilíbrio e o clearance foram estimados em 1,86 L/m² e 0,169 L/m² por dia, respectivamente. Meias-vidas de eliminação similares foram observadas durante a fase de intensificação tardia 1 e intensificação tardia 2. Concentrações maiores que 0,1 U/mL foram observadas em mais de 90% das amostras dos pacientes tratados com ONCASPAR durante a fase de indução, intensificação tardia 1 e intensificação tardia 2 por aproximadamente 20 dias.

No estudo AALL07P4, os parâmetros farmacocinéticos após uma única dose de 2.500U/m² via intravenosa durante a Indução foram calculados por uma análise farmacocinética não compartimental de amostras sequenciais da atividade plasmática da asparaginase e são mostradas na tabela 1 (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). A C_{max} e a ASC (área sob a curva) de ONCASPAR tenderam a ser menores em homens, indivíduos com maior IMC e mais velhos (> 10 anos). Durante a Indução, após uma única dose intravenosa de ONCASPAR 2.500 U/m², a atividade da asparaginase manteve-se ≥ 0,1U/mL por mais de 18 dias após a dose em 95,3% dos indivíduos.

Tabela 1 – Parâmetros farmacocinéticos após uma única dose intravenosa de ONCASPAR 2.500 U/m² durante a indução (N=47; Estudo AALL07P4)

Parâmetros farmacocinéticos	Média aritmética (SD)
C _{max} (mU/mL)*	1638 (459.1)
T _{max} (h)*	1.25 (1.08, 5.33)†
ASC _{0-t} (mU dia/mL)*	14810 (3555)
ASC ₀₋ (mU dia/mL)‡	16570 (4810)
t _{1/2} (dia)‡	5.33 (2.33)
CL (L/dia)‡	0.2152 (0.1214)
V _{ss} (L)‡	1.95 (1.13)

* N=47 sujeitos avaliáveis.

† Mediana (10^o, 90^o percentis).

‡ N=46 sujeitos avaliáveis.

No estudo DFCI 11-001, avaliações da atividade da asparaginase foram realizadas após uma única dose intravenosa de ONCASPAR 2.500 U/m², durante a Indução, e a cada 2 semanas durante a Pós-Indução (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Durante a Indução, a atividade plasmática da asparaginase manteve-se ≥ 0,1 U/mL em 93,5% dos indivíduos 18 dias após a administração. Durante a fase de pós indução, o menor ponto (vale) de atividade da asparaginase, que foi acima de 0,4 U/mL, foi mantido em 100% dos indivíduos a partir da semana 7 até a semana 25. Estes resultados indicam que, quando ONCASPAR 2.500U/m² é administrado como dose única e repetido a cada duas semanas, a atividade de asparaginase clinicamente relevante é mantida por todo o intervalo entre as doses (ex. duas semanas).

LLA Previamente tratada

Em 3 estudos farmacocinéticos, 37 pacientes com LLA recidivada receberam 2.500 Unidades/m² de ONCASPAR por via intramuscular a cada 2 semanas. A meia-vida plasmática de ONCASPAR foi 3,2 ± 1,8 dias em 9 pacientes que eram anteriormente hipersensíveis à L-asparaginase nativa de *E. coli* e 5,7 ± 3,2 dias em 28 pacientes não hipersensíveis. A área sob a curva de concentração plasmática-tempo

(ASC) foi 9,5 ± 4,0 unidades/mL/dia nos pacientes anteriormente hipersensíveis e 9,8 ± 6,0 unidades /mL/dia nos pacientes não hipersensíveis.

Populações Específicas

Os estudos controlados não foram desenhados para formalmente avaliar a farmacocinética de ONCASPAR em populações específicas. A avaliação da farmacocinética populacional de ONCASPAR baseada nos dados obtidos dos estudos AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV) e CCG-

1962 (IM) identificaram que o *clearance* (linear e saturável) aumentou quase proporcionalmente à área de superfície corporal (ASC) e o volume de distribuição aumentou ligeiramente mais proporcional à área de superfície corporal. Diferenças estatísticas significativas nas características de farmacocinética entre indivíduos do sexo masculino e feminino não foram identificadas nessas análises. O impacto do comprometimento renal e hepático na farmacocinética de ONCASPAR não foi avaliado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ONCASPAR é contraindicado nos seguintes casos:

- Histórico de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia ao ONCASPAR ou outros excipientes (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Histórico de trombose grave com terapia prévia com L-asparaginase. (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Histórico de pancreatite, incluindo pancreatite relacionada com terapia prévia com L-asparaginase. (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Histórico de eventos hemorrágicos graves com terapia prévia com L-asparaginase. (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Insuficiência hepática grave (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anafilaxia e reações de hipersensibilidade graves

Anafilaxia e reações graves de hipersensibilidade podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. O risco de reações de hipersensibilidade graves é maior em pacientes com hipersensibilidade conhecida às formulações de L-asparaginase nativa de *E. coli*. Outras reações de hipersensibilidade podem incluir angioedema, inchaço nos lábios, inchaço nos olhos, eritema, diminuição da pressão arterial, broncoespasmo, dispneia, prurido e erupção cutânea (*rash*).

Observar os pacientes por 1 hora após a administração de ONCASPAR em um ambiente com equipamento de ressuscitação e outros agentes necessários para tratar anafilaxia (por exemplo, epinefrina, oxigênio, esteroides intravenosos, anti-histamínicos). Suspender ONCASPAR em pacientes com reações de hipersensibilidade grave.

Trombose

Eventos trombóticos graves, incluindo trombose do seio sagital, podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Suspender ONCASPAR em pacientes com eventos trombóticos graves.

Pancreatite

Pancreatite pode ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Pancreatites hemorrágica ou necrosante com desfecho fatal foram reportadas. Pacientes devem ser informados dos sinais e sintomas de pancreatite a qual, se não tratada, pode ser fatal. Monitore os níveis séricos de amilase e/ou lipase para identificar sinais precoces de inflamação pancreática. Suspender ONCASPAR em pacientes com suspeita de pancreatite. Se a pancreatite for confirmada, ONCASPAR não deve ser reiniciado.

Intolerância à glicose

Intolerância à glicose pode ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Em alguns casos, a intolerância à glicose é irreversível. Monitorar a glicose sérica.

Coagulopatia

Aumento do tempo de protrombina, aumento do tempo de tromboplastina parcial e hipofibrinogenemia podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Monitorar os parâmetros da coagulação no período basal e periodicamente durante e após o tratamento. Considere terapia apropriada de reposição em pacientes com coagulopatia grave ou sintomática.

Hepatotoxicidade e função hepática anormal

Hepatotoxicidade e função hepática anormal, incluindo elevações de AST (TGO), ALT (TGP), fosfatase alcalina, bilirrubina (direta e indireta) e diminuição da albumina sérica e fibrinogênio plasmático podem ocorrer. Cuidado é requerido quando ONCASPAR é dado em combinação com medicamentos hepatotóxicos. Monitore o paciente para alterações nos parâmetros das funções hepáticas. Pode haver um aumento do risco de hepatotoxicidade em pacientes com cromossomo Filadélfia positivo, para os quais o tratamento com inibidores de tirosina quinase (por exemplo: imatinibe) é combinado com a terapia com asparaginase. Isto deve ser levado em conta quando considerado o uso de ONCASPAR para esta população. Devido ao risco de hiperbilirrubinemia, é recomendado monitorar o nível de bilirrubina no início e antes de cada dose (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Osteonecrose

Na presença de glicocorticoides, a osteonecrose (necrose avascular) é uma possível complicação da hipercoagulabilidade observada em crianças e adolescentes, com uma incidência mais elevada no sexo feminino (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Portanto, recomenda-se o monitoramento rigoroso em crianças e adolescentes em tratamento, de forma a identificar quaisquer sinais/sintomas clínicos de osteonecrose. A avaliação clínica do médico responsável deve orientar o plano de tratamento de cada paciente com base na avaliação individual do benefício/risco de acordo com as diretrizes padrão de tratamento da LLA e com os princípios dos cuidados de suporte.

Efeito no Sistema Nervoso Central

A terapia combinada com ONCASPAR pode resultar em toxicidade no sistema nervoso central. Casos de encefalopatia (incluindo a síndrome leucoencefalopatia posterior reversível) foram reportados com o uso de asparaginase (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS). ONCASPAR pode causar sinais e sintomas no Sistema Nervoso Central, que podem se manifestar como sonolência, confusão, convulsões. Se ONCASPAR for usado em associação com produtos neurotóxicos (como vincristina e metotrexato), monitore atentamente o paciente.

Mielossupressão

ONCASPAR pode causar mielossupressão, direta ou indiretamente (ao alterar efeitos mielossupressivos de outros agentes como metotrexato ou 6-mercaptopurina) (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitore a contagem do sangue periférico e da medula óssea. Considere reduzir a dose dos agentes mielossupressores administrados concomitantemente.

Hiperamonemia

A asparaginase facilita a rápida conversão de asparagina e glutamina em ácido aspártico e ácido glutâmico, tendo a amônia como subproduto de ambas as reações (veja item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A administração intravenosa de ONCASPAR pode causar aumento nos níveis séricos de amônia após a administração. Os sintomas de hiperamonemia são geralmente transitórios e podem incluir: náusea, vômito, dor de cabeça, tontura e erupção cutânea. Em casos graves, pode ocorrer encefalopatia com ou sem

comprometimento hepático, especialmente em adultos mais velhos, nos quais pode representar risco a vida ou ser fatal. Se surgirem sintomas de hiperamonemia, monitore os níveis de amônia.

Gestação

Não há estudos adequados e bem controlados com ONCASPAR em mulheres grávidas para informar a existência de algum risco associado ao medicamento. Também não se sabe se ONCASPAR pode causar dano fetal quando administrado a gestantes ou pode afetar a capacidade reprodutora. ONCASPAR deve ser administrado a gestantes apenas se claramente necessário.

O risco estimado de defeitos congênitos maiores e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, o risco estimado de antecedentes de grandes defeitos congênitos e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% -4% e 15% -20%, respectivamente.

Estudos de embriotoxicidade com L-asparaginase não peguilada demonstraram evidência de potencial teratogenicidade da L-asparaginase em ratos, camundongos e coelhos.

Categoria “D” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não há dados disponíveis a respeito da presença de ONCASPAR no leite humano, os efeitos de ONCASPAR no lactente ou os efeitos de ONCASPAR na produção de leite. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e, por causa do potencial de reações adversas graves em lactentes com ONCASPAR, deve-se tomar a decisão de suspender a amamentação ou suspender o medicamento, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe bem como os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Potencial reprodutivo de homens e mulheres

Contracepção

Homens e mulheres devem utilizar uma contracepção eficaz, incluindo métodos de barreira, durante o tratamento e por, no mínimo, 6 meses após a suspensão de ONCASPAR. Como não pode ser excluída uma interação indireta entre os componentes dos contraceptivos orais e o ONCASPAR, o uso concomitante de ONCASPAR e contraceptivos orais não é recomendado. Em mulheres em idade fértil, um método contraceptivo, que não seja o contraceptivo oral, deve ser utilizado.

Uso pediátrico

Vide RESULTADOS DE EFICÁCIA.

Uso geriátrico

Estudos clínicos de ONCASPAR não incluíram números suficientes de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente que os pacientes mais jovens.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

ONCASPAR pode exercer influência importante na capacidade de dirigir e operar máquinas. As seguintes reações adversas foram reportadas em pacientes tratados com ONCASPAR em

associação com outros medicamentos quimioterápicos: sonolência, confusão, tontura, síncope e convulsões. Os pacientes devem ser orientados a não dirigir ou operar máquinas enquanto receberem ONCASPAR se apresentarem essas ou outras reações adversas que possam comprometer a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução

Nenhum estudo de carcinogenicidade de longo prazo em animais foi realizado com ONCASPAR. Nenhum estudo relevante abordando o potencial mutagênico foi conduzido. ONCASPAR não exibiu um efeito mutagênico quando testado com as cepas *Salmonella typhimurium* no ensaio de Ames.

Nenhum estudo foi realizado sobre o comprometimento da fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Geral

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa entre ONCASPAR e outros medicamentos. As seguintes interações foram observadas com outras asparaginases e podem ocorrer com ONCASPAR.

Efeitos sobre medicamentos que se ligam a proteínas

A diminuição de proteínas séricas causada pelas asparaginases (incluindo ONCASPAR) pode aumentar a toxicidade de outros produtos que se ligam a proteínas.

Efeitos sobre o uso concomitante com outros agentes quimioterápicos

Tratamento imediatamente precedente ou concomitante com vincristina pode aumentar a toxicidade das asparaginases e aumentar o risco de reações anafiláticas. Portanto, a vincristina deve ser dada de maneira oportuna antes da administração de ONCASPAR para minimizar a toxicidade. A asparaginase pode afetar a ação de outros agentes quimioterápicos que requerem divisão celular para seu efeito (por exemplo: metotrexato, citarabina). Este efeito pode ser sinérgico ou antagonista, dependendo do momento da administração do agente. A adesão aos esquemas de tratamento é, portanto, recomendada para minimizar essas potenciais interações.

Efeitos no metabolismo e *clearance* de outros medicamentos

As asparaginases tem o potencial de interferir no metabolismo e *clearance* de outros medicamentos devido ao seu efeito na síntese de proteínas e na função hepática, bem como pelo uso combinado com outros quimioterápicos conhecidos por interagirem com as enzimas do citocromo.

A pegaspargase pode aumentar o risco de osteonecrose induzida por glicocorticoides em crianças e adolescentes quando ambos os tratamentos são administrados simultaneamente, com incidência mais elevada no sexo feminino, através de um potencial aumento na exposição à dexametasona (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Uma interação indireta entre ONCASPAR e contraceptivos orais não pode ser descartada, por isso, o uso concomitante de contraceptivos orais e ONCASPAR não é recomendado. Um método diferente da contracepção oral deve ser usado em mulheres férteis (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Efeitos em Vacinas Atenuadas

A vacinação simultânea com vacinas vivas pode aumentar o risco de infecções graves atribuíveis à atividade imunossupressora da pegaspargase, à presença da doença subjacente e à quimioterapia combinada. A vacinação com vacinas vivas deve, portanto, ser administrada não antes de 3 meses após o término de todo o tratamento antileucêmico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ONCASPAR é fornecido como uma solução estéril em frascos de uso único contendo 3750 U por 5 mL de solução. ONCASPAR deve ser armazenado sob refrigeração, em temperatura entre +2°C e +8°C. Não agitar ou congelar o produto. Proteger da luz. Não use ONCASPAR após a data de expiração descrita no frasco. Prazo de validade: 8 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ONCASPAR deve ser prescrito por médicos e administrado por profissionais de saúde com experiência no uso de produtos antineoplásicos. Deve ser administrado apenas em ambiente hospitalar onde houver equipamento apropriado de reanimação disponível.

Os pacientes devem ser monitorados de perto e cuidadosamente observados para qualquer reação adversa ao longo do período de administração.

Posologia

ONCASPAR, em geral, é administrado como parte de protocolos quimioterápicos em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Pacientes pediátricos e adultos \leq 21 anos

A dose recomendada de ONCASPAR em pacientes com área de superfície corporal \geq 0,6 m² e com idade \leq 21 anos é de 2500 U de pegaspargase (equivalentes a 3,3 mL de ONCASPAR)/m² de área de superfície corporal a cada 14 dias. Crianças com área de superfície corporal $<$ 0,6 m² devem receber 82,5 U de pegaspargase (equivalentes a 0,1 mL de ONCASPAR)/kg de peso corporal a cada 14 dias.

Adultos $>$ 21 anos

A menos que prescrito de outra forma, a posologia recomendada em adultos com idade $>$ 21 anos é de 2000 U de pegaspargase (equivalente a 2,67 mL de ONCASPAR)/ m² área de superfície corporal a cada 14 dias. O tratamento deve ser monitorado com base na atividade mínima da asparaginase sérica, quantificada antes da próxima administração de ONCASPAR. Caso os valores da atividade da asparaginase não atinjam os níveis alvo, a troca para uma preparação de asparaginase diferente poderá ser considerada.

Populações especiais

Insuficiência renal: como a pegaspargase é uma proteína com alto peso molecular, não é excretada por via renal e nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Idosos: existem dados limitados disponíveis para pacientes com mais de 65 anos de idade.

Modo de usar

Quando ONCASPAR é administrado por via intramuscular, o volume em um único local de aplicação deve ser limitado a 2 mL. Se o volume a ser administrado for maior do que 2 mL, múltiplos locais de aplicação devem ser utilizados. ONCASPAR não contém conservantes. Use apenas uma dose por frasco; descarte o produto não utilizado.

Quando ONCASPAR é administrado por via intravenosa, diluir ONCASPAR com cloreto de sódio 0,9% injetável ou dextrose 5% injetável para preparar uma infusão. Para administração intravenosa, usar ONCASPAR imediatamente após a diluição. Administrar por um período de 1-2 horas. Se o uso imediato não for possível, ONCASPAR pode ser armazenado sob temperatura refrigerada (2°C a 8°C) por até 48 horas a partir do tempo de preparação até a completa administração. Proteger as bolsas de infusão da luz solar direta. A estabilidade físico-química em uso, da solução diluída, foi demonstrada por 48 horas sob temperatura refrigerada (2°C a 8°C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Não infundir outros medicamentos intravenosos através da mesma linha intravenosa enquanto infundir ONCASPAR.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas graves estão descritas em maiores detalhes em outras seções desta bula:

- Anafilaxia e reações graves de hipersensibilidade
- Trombose grave
- Pancreatite
- Intolerância à glicose
- Coagulopatia
- Hepatotoxicidade e função hepática anormal
- Efeitos no sistema nervoso central
- Mielossupressão
- Hiperamonemia

Veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta seção são derivadas de dados de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização de Oncaspar nos pacientes com LLA. O perfil de segurança é baseado em estudos multicêntricos randomizados, controlados, prospectivos e abertos, usando o Oncaspar na dose de 2500 U / m² administrado por via intravenosa como tratamento comparativo (estudos DFCI 11 001 e AALL07P4). Além disso, os estudos de Oncaspar utilizando a via de administração intramuscular (estudos CCG-1962 e CCG-1991) também foram considerados para determinar o perfil de segurança (ver item 2).

As reações adversas mais comuns com Oncaspar (observadas em pelo menos 2 estudos com frequência > 10%) incluíram: alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, bilirrubina sanguínea aumentada, tempo de tromboplastina parcial ativado prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e neutropenia febril.

As reações adversas graves mais comuns com Oncaspar (grau 3 ou 4) observadas nos estudos DFCI 11 001 e AALL07P4 com frequência > 5% incluíram: alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, bilirrubina sanguínea aumentada, neutropenia febril, hiperglicemia, lipase aumentada e pancreatite.

As reações adversas e suas frequências são relatadas na Tabela a seguir. As frequências são definidas pela seguinte convenção: muito comum (≥1 / 10), comum (≥1 / 100 a <1/10), incomum

($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$), raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), muito raro ($< 1 / 10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 : Reações adversas relatadas com a terapia de Oncaspar

Classe de sistema de órgãos padrão MedDRA	Reação adversa
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum: Neutropenia febril Comum: Anemia, coagulopatia Desconhecida: Insuficiência da medula óssea
Problemas gastrointestinais	Muito comum: Pancreatite, diarreia, dor abdominal, náusea Comum: Vômitos, estomatite, ascite Rara: Pancreatite necrosante, pancreatite hemorrágica Desconhecida: Pseudocisto pancreático, parotidite *
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Desconhecida: Pirexia
Distúrbios hepatobiliares	Comum: Hepatotxicidade, fígado gorduroso Rara: Necrose hepática, icterícia, colestase, insuficiência hepática
Distúrbios do sistema imunológico	Muito comum: Hipersensibilidade, urticária, reação anafilática Desconhecida: Choque anafilático
Infecções e infestações	Comum: Infecções, sepse
Investigações	Muito comum: Peso diminuído, hipoalbuminemia, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, hipertrigliceridemia, fibrinogênio sanguíneo diminuído, lipase aumentada, amilase aumentada, tempo de tromboplastina parcial ativado prolongado, aumento da bilirrubina no sangue Comum: Tempo de protrombina prolongado; relação normalizada internacional aumentada, hipocalemia, aumento do colesterol no sangue, hipofibrinogenemia, gamaglutamil transferase aumentada. Desconhecida: Ureia sanguínea aumentada, anticorpos antipegaspargase, diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição na contagem de plaquetas, hiperamonemia
Metabolismo e distúrbios nutricionais	Muito comum: Diminuição do apetite, hiperglicemia Comum: Hiperlipidemia, hipercolesterolemia Desconhecida: Cetoacidose diabética, hipoglicemia
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Comum: Dor nas extremidades Desconhecida: Osteonecrose
Distúrbios do sistema nervoso	Comum: Convulsão, neuropatia motora periférica, síncope Rara: Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível Desconhecida: Sonolência, tremor *
Distúrbios psiquiátricos	Desconhecida: Estado de confusão

Distúrbios renais e urinários	Desconhecida: Insuficiência renal aguda *
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum: Hipóxia
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito comum: Erupção cutânea Desconhecida: Necrólise epidérmica tóxica*
Vasculopatias	Muito comum: Embolia ** Comum: Trombose*** Desconhecida: Acidente vascular cerebral, hemorragia, trombose do seio sagital superior

*Reações adversas observadas com outras asparaginases da classe

**Casos de embolia pulmonar, trombose venosa, trombose venosa de membros e tromboflebite superficial foram observados em DFCI 11-001

***Legenda: Trombose do SNC

Descrição de reações adversas selecionadas

As seguintes reações adversas foram observadas em associação com a terapia com asparaginase. Embora não tenham sido especificamente associados ao uso da pegaspargase, eles podem ocorrer com o uso do ONCASPAR:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

ONCASPAR pode causar mielossupressão leve a moderada, e todas as três linhas de células do sangue podem ser afetadas. Cerca de metade de todas as hemorragias e trombozes graves afetam os vasos cerebrais e podem conduzir a, por exemplo, acidente vascular cerebral, convulsões, dores de cabeça ou perda de consciência.

Distúrbios do sistema nervoso

ONCASPAR pode causar disfunções do sistema nervoso central, manifestando-se como convulsões e, com menor frequência, estado de confusão e sonolência (consciência levemente comprometida).

Em casos raros, pode ocorrer uma síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (PRES). Em casos muito raros, um leve tremor nos dedos foi descrito.

Distúrbios gastrointestinais

Cerca de metade dos pacientes desenvolvem reações gastrointestinais leves a moderadas, como perda de apetite, náusea, vômito, cólicas abdominais, diarreia e perda de peso.

Pancreatite aguda pode ocorrer comumente. Houve relatos isolados de formação de pseudocistos (até quatro meses após o último tratamento).

A pancreatite hemorrágica ou necrosante ocorre raramente. Um caso de pancreatite simultâneo com parotidite aguda foi descrito com o tratamento com L-asparaginase. Em casos isolados, foi notificada pancreatite hemorrágica ou necrosante com resultado fatal.

A amilase sérica pode aumentar durante e também após a conclusão da terapia com ONCASPAR.

Distúrbios renais e urinários

A insuficiência renal aguda pode se desenvolver em casos raros durante o tratamento com esquemas contendo L-asparaginase.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reações alérgicas podem se manifestar na pele. Um caso de necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) foi descrito em associação com L-asparaginase.

Distúrbios endócrinos

Alterações na função pancreática endócrina são observadas comumente e são expressas principalmente na forma de metabolismo anormal da glicose. Foram descritos cetoacidose diabética e hiperglicemia hiperosmolar, que geralmente respondem à administração de insulina.

Metabolismo e distúrbios nutricionais

Uma alteração nos níveis séricos de lipídios foi observada e as alterações nos valores lipídicos séricos, na maioria dos casos sem sintomas clínicos, são muito comuns.

Um aumento na ureia sérica ocorre regularmente, é independente da dose e quase sempre um sinal de desequilíbrio metabólico pré-renal.

Distúrbios gerais e condições do lado da administração

A pirexia pode ocorrer após a injeção e geralmente desaparece espontaneamente.

Distúrbios do sistema imunológico

Anticorpos específicos para a pegaspargase foram detectados; raramente, eles estavam associados a reações de hipersensibilidade. Anticorpos neutralizantes reduzindo a eficácia clínica também foram registrados.

Reações de hipersensibilidade ao ONCASPAR, incluindo anafilaxia com risco de vida, angioedema, inchaço dos lábios, inchaço dos olhos, eritema, diminuição da pressão arterial, broncoespasmos, dispnéia, prurido e erupção cutânea, podem ocorrer durante o tratamento (ver itens 4 e 5).

Distúrbios hepatobiliares

A alteração dos parâmetros hepáticos é comum. Um aumento independente da dose nas transaminases séricas e na bilirrubina sérica é comumente observado.

O fígado gorduroso pode ser observado com muita frequência. Houve relatos raros de colestase, icterícia, necrose de células hepáticas e insuficiência hepática com desfecho fatal.

A síntese prejudicada de proteína pode levar a um declínio nas proteínas séricas. Existe uma diminuição independente da dose na albumina sérica na maioria dos pacientes durante o tratamento.

Os tipos de reações adversas de ONCASPAR são semelhantes aos da L-asparaginase não-peguilada (por exemplo, asparaginase nativa de *E. coli*).

Experiência dos estudos clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variantes, as taxas de reações adversas observadas não podem ser diretamente comparadas às taxas de outros estudos clínicos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Primeira linha na LLA

Os dados apresentados abaixo são derivados de 4 estudos em pacientes com LLA de risco padrão e alto risco que receberam ONCASPAR como um componente do regime de tratamento em primeira linha, associado a múltiplos agentes quimioterápicos. O Estudo CCG-1962 foi um estudo randomizado (1:1), controlado por ativo que incluiu 118 pacientes, com idade mediana de 4,7 anos (1,1-9,9 anos), dos quais 54% eram do sexo masculino e 65% brancos, 14% hispânicos, 8% negros, 8% asiáticos e 6% outras etnias. Dos 59 pacientes no Estudo CCG-1962 que foram randomizados para ONCASPAR, 48 pacientes (81%) receberam todas as 3 doses planejadas de ONCASPAR, 6 (10%) receberam 2 doses, 4 (7%) receberam 1 dose e 1 paciente (2%) não recebeu o tratamento designado. No Estudo CCG-1962, informações de segurança detalhadas foram coletadas para reações adversas pré-especificadas identificadas como reações adversas induzidas pela asparaginase e para reações adversas não hematológicas de grau 3 e 4 de acordo com os

Crítérios de Toxicidade e Complicação do *Children's Cancer Group*, (CCG). A incidência por paciente, por grupo de tratamento, para essas reações adversas selecionadas que ocorreram em uma gravidade de grau 3 ou 4 é apresentada na Tabela 3 abaixo:

Tabela 3: (Estudo CCG-1962) Incidência por paciente das Reações Adversas de grau 3 e 4 selecionadas

	ONCASPAR (n= 58)	L-asparaginase nativa de <i>E. coli</i> (n = 59)
Testes hepáticos alterados	3 (5%)	5 (8%)
Elevação das transaminases*	2 (3%)	4 (7%)
Hiperbilirrubinemia	1 (2%)	1 (2%)
Hiperglicemia	3 (5%)	2 (3%)
Trombose no sistema nervoso central	2 (3%)	2 (3%)
Coagulopatia†	1 (2%)	3 (5%)
Pancreatite	1 (2%)	1 (2%)
Reações alérgicas clínicas à asparaginase	1 (2%)	0

* Aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase.

† Tempo de protrombina ou tempo de tromboplastina parcial prolongado; ou hipofibrinogenemia.

O estudo CGG-1991 foi um estudo multifatorial, no qual todos os pacientes receberam ONCASPAR como um dos componentes de vários regimes quimioterápicos com multi-agentes. Dados de segurança estão disponíveis para 2.270 pacientes. Os participantes do estudo tinham uma mediana de 4 anos (1-10 anos) e eram 55% do sexo masculino, 68% brancos, 18% hispânicos, 4% negros ou afro-americanos, 3% asiáticos e 7% de outras etnias. Por protocolo, a programação do ONCASPAR variou por braço de tratamento, com doses intermitentes de ONCASPAR por até 10 meses. Dados de segurança foram coletados no Estudo CGG-1991 apenas para as toxicidades não hematológicas de grau 3 e 4 de acordo com os Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute* (CTC NCI) versão 2.0. Neste estudo, a incidência por paciente para as seguintes reações adversas que ocorreram durante os ciclos de tratamento nos quais os pacientes receberam ONCASPAR foram: elevação das transaminases, 11%; coagulopatia, 7%; hiperglicemia, 5%; trombose/hemorragia no SNC, 2%; pancreatite, 2%; reação alérgica clínica, 1%; e hiperbilirrubinemia, 1%. Houve 3 mortes devido à pancreatite.

Estudo DFCI 11-001 é um estudo em andamento, aberto, randomizado, multicêntrico, com controle ativo, que tratou 237 crianças e adolescentes com diagnóstico recente de LLA, que receberam uma asparaginase peguilada em investigação ou ONCASPAR como parte de um protocolo de tratamento de LLA do *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI). As características da população do estudo foram: idade mediana de 5 anos (variação de 1 a 20 anos), 62% do sexo masculino, 70% de brancos, 5% de negros ou afro-americanos e 25% de outras etnias. A duração mediana da exposição ao ONCASPAR foi de 8 meses. Por protocolo, o ONCASPAR foi administrado por via intravenosa em uma dose de 2.500 U/ m² durante a Indução e a cada duas semanas durante a Pós-Indução (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.).

O estudo AALL07P4, conduzido pelo *Children's Oncology Group* (COG), foi um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, ativamente controlado que tratou 163 pacientes com LLA de precursor B de alto risco recém-diagnosticados, que receberam asparaginase peguilada em investigação ou ONCASPAR como parte de um regime terapêutico ampliado do Berlim Frankfurt Münster (BFM). As características da população do estudo foram: idade mediana de 11 anos (variação de 1 a 26 anos), 51% do sexo masculino, 82% de brancos, 7% de negros ou afro-americanos e 11% de outras raças. A duração mediana da exposição ao ONCASPAR foi de 7 meses. ONCASPAR foi administrado em uma dose de 2.500 U/m² em *timepoints* pré-especificados durante as fases de Indução, Indução Estendida, Consolidação, Manutenção Interina e Intensificação Tardia (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.).

As reações adversas consideradas relacionadas ao medicamento em estudo, que foram relatadas nesses dois estudos abertos e controlados (Estudo DFCI 11 001 e Estudo AALL07P4), são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Reações adversas observadas com ONCASPAR, no mínimo, em um indivíduo em cada um dos estudos DFCI 11-001 e AALL07P4

Classe de sistemas de órgãos	Termo Preferido	DFCI 11-001	AALL07P4
		ONCASPAR 2500 IU/m ² N=119 n (%)	ONCASPAR 2500 IU/m ² N=52 n (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril	18 (15)	8 (15)
Doenças gastrointestinais	Pancreatite	20 (17)	4 (8)
	Ascite	1 (1)	1 (2)
Em Investigação	Alanina aminotransferase aumentada	62 (52)	10 (19)
	Aspartato aminotransferase aumentada	47 (40)	6 (12)
	Aumento da bilirrubina no sangue	28 (24)	22 (42)
	Hipofibrinogenemia	30 (25)	3 (6)
	Lipase aumentada	28 (24)	5 (10)
	Amilase aumentada	20 (17)	2 (4)
	Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado	12 (10)	9 (17)
	Relação normatizada internacional (RNI) aumentada	6 (5)	4 (8)
	Doenças do sistema imune	Reação anafilática	1 (1)
Hipersensibilidade		7 (6)	3 (6)
Infecções	Sepse	3 (3)	1 (2)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoalbuminemia	96 (81)	1 (2)
	Hipertrigliceridemia	43 (36)	6 (12)
	Hiperglicemia	26 (22)	22 (42)
	Hipocalemia	1 (1)	6 (5)
Doenças do sistema nervoso	Síncope	2 (2)	1 (2)
	Convulsão	1 (1)	1 (2)
Doenças do sistema vascular	Embolia*	14 (12)	1 (2)
*As seguintes reações adversas foram observadas no estudo DFCI 11-001: Embolia Pulmonar (2%), Trombose Venosa (2%), Trombose venosa em membro (1%), tromboflebite superficial (1%).			

LLA anteriormente tratada

Informações sobre reações adversas foram obtidas de 5 estudos clínicos que incluíram um total de 174 pacientes com LLA recidivada que receberam ONCASPAR como um agente único ou em combinação com múltiplos agentes quimioterápicos (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). O perfil de toxicidade de ONCASPAR em pacientes com LLA recidivada anteriormente tratada é similar ao relatado acima, com exceção das reações alérgicas clínicas (vide Tabela 5). As reações adversas mais comuns de ONCASPAR foram reações alérgicas clínicas, elevação das transaminases, hiperbilirrubinemia e coagulopatias. Os eventos adversos graves mais comuns devido ao tratamento com ONCASPAR foram trombose (4%), hiperglicemia exigindo insulinoterapia (3%) e pancreatite (1%).

Reações alérgicas

As reações alérgicas incluíram as seguintes: broncoespasmo, hipotensão, edema laríngeo, eritema ou edema localizado, erupção cutânea sistêmica e urticária.

Primeira linha na LLA

Entre os 58 pacientes tratados com ONCASPAR incluídos no Estudo CCG-1962, reações alérgicas clínicas foram relatadas em 2 pacientes (3%). Um paciente apresentou uma reação alérgica de grau 1 e o outro, urticária de grau 3; ambas ocorreram durante a primeira fase de intensificação tardia do estudo (vide Tabela 5).

LLA anteriormente tratada

Entre os 62 pacientes com LLA recidivada e reações prévias de hipersensibilidade à asparaginase, 35 pacientes (56%) apresentavam um histórico de reações alérgicas clínicas à L-asparaginase nativa de *Escherichia coli*, e 27 pacientes (44%) apresentavam um histórico de reações alérgicas clínicas tanto à L-asparaginase nativa de *E. coli* quanto à L-asparaginase nativa de *Erwinia*. Desses 62 pacientes, 20 (32%) apresentaram reações alérgicas clínicas ao ONCASPAR (vide Tabela 5).

Entre os 112 pacientes com LLA recidivada sem reações prévias de hipersensibilidade à asparaginase, 11 pacientes (10%) apresentaram reações alérgicas clínicas ao ONCASPAR (vide Tabela 5).

Tabela 5: Incidência de reações alérgicas clínicas, no geral e por gravidade

Status do paciente	Grau de toxicidade, n (%)				Total
	1	2	3	4	
Pacientes anteriormente hipersensíveis (n=62)	7 (11)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	20 (32)
Pacientes não hipersensíveis (n=112)	5 (4)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	11 (10)
Primeira linha (n=58)	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (3)

Imunogenicidade

Em todas as proteínas terapêuticas há um potencial para imunogenicidade, definido como o desenvolvimento de anticorpos de ligação e/ou neutralizantes ao produto. No Estudo CCG-1962, pacientes tratados com ONCASPAR foram avaliados para evidência de anticorpos de ligação usando um método de ensaio enzimático imunoabsorvente (ELISA). A incidência de formação de anticorpo de “altos títulos” especificado pelo protocolo foi 2% na indução (n = 48), 10% na intensificação tardia 1 (n = 50) e 11% na intensificação tardia 2 (n = 44). Há informação insuficiente para determinar se o desenvolvimento de anticorpos está associado com um aumento do risco de reações alérgicas clínicas, alteração da farmacocinética (isto é, perda da atividade da asparaginase).

A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio e, a incidência observada da positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores incluindo manipulação da amostra, medicações concomitantes e doença de base. Portanto, comparação da incidência de anticorpos para ONCASPAR com a incidência de anticorpos com outros produtos pode ser errônea.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-comercialização do ONCASPAR. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Doenças do sangue e do sistema linfático: anemia, coagulopatia.

Cardiopatias: taquicardia-

Doenças gastrointestinais: dor abdominal, diarreia, cisto pancreático, estomatite, vômitos

Perturbações gerais e condições no local de administração: fadiga, dor.

Afecções hepatobiliares: falência hepática

Doenças do sistema imune: choque anafilático

Em investigação: aumento do colesterol sanguíneo, aumento da gama glutamiltransferase, contagem de neutrófilos diminuída e contagem de plaquetas diminuída.

Doenças do metabolismo e da nutrição: desidratação, hipercalcemia, hipoglicemia e hiponatremia

Doenças do sistema nervoso: neuropatia periférica.

Doenças do sistema vascular: hemorragia, trombose do seio sagital superior

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Três pacientes receberam 10.000 U/m² de ONCASPAR como uma infusão intravenosa. Um paciente apresentou um ligeiro aumento nas enzimas hepáticas. Um segundo paciente desenvolveu uma erupção cutânea 10 minutos após o início da infusão, que foi controlada com a administração de anti-histamínico e diminuição da taxa de infusão. Um terceiro paciente não apresentou quaisquer reações adversas. Não há tratamento farmacológico específico. Em caso de superdose, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de reações adversas e adequadamente tratados com tratamento sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. 1.1278.0076.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Produzido por: Exelead, Inc.
Indianapolis, Estados Unidos da América

Importado e registrado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 4211 - Jacarepaguá – RJ
C.N.P.J. 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)
0800-703-3431



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/06/2017	1325096/17-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	2241919/16-5	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	12/06/2017	<u>VPS/VP:</u> • Lançamento do produto	VP/VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
27/06/2018	0514012/18-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2017	2329827/17-8	10305 – Produto Biológico – Solicitação de transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/02/2018	<u>VPS/VP:</u> • Dizeres Legais	VP/VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
25/03/2019	0263668/19-9	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VPS/VP:</u> • Dizeres Legais	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
25/10/2019	2589536/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação	NA	NA	NA	NA	<u>VPS:</u> • Reações adversas	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					<u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reações adversas <u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 		
21/09/2020	3215985/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reações adversas 	VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
08/10/2020	3480897/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reações adversas <u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
15/07/2022	4434695/22-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	NA	NA	NA	NA	<u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Reações Adversas. 	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		60/12					<u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 		
02/10/2023	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/07/2022	4438776/22-8	11922 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MAIOR	28/08/2023	<u>VP/ VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lançamento do produto + adequação RDC 768/2022 (RDC 770/2022 e IN 200/2022) 	VP/ VPS	3750 U PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			NA	NA	NA	NA	<u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • COMPOSIÇÃO • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS <u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • COMPOSIÇÃO • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • DIZERES LEGAIS 	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML

ONCASPAR®
pegaspargase

PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

FRASCO AMPOLA - 3750 U

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ONCASPAR®
pegaspargase

APRESENTAÇÕES

Embalagem com 01 frasco ampola contendo pó liofilizado para solução injetável, fornecendo 3750 U de pegaspargase¹.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola fornece:

pegaspargase².....3750 U³

Excipientes* q.s.p.1 unidade

*Excipientes: sacarose, fosfato de sódio difásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

¹Cada frasco ampola fornece a dose teórica de 3750 U de pegaspargase. Após a reconstituição, 1 mL da solução contém 750 U de pegaspargase (750 U/mL).

²O princípio ativo é um conjugado covalente da L-asparaginase nativa de *Escherichia coli* com monometoxipropilenoglicol.

³Uma unidade (U) é definida como a quantidade de enzima necessária para a liberação de 1µmol de amônia por minuto em pH 7,3 e a 37°C.

A potência deste produto não deve ser comparada com a potência de outra proteína, peguilada ou não peguilada, da mesma classe terapêutica. Veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ONCASPAR é indicado como um componente da terapia antineoplásica combinada de pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de ONCASPAR foram avaliadas com base em três ensaios clínicos que utilizaram ONCASPAR solução injetável ou para infusão na primeira linha de tratamento de LLA: o Estudo CCG-1962 em pacientes com LLA de risco padrão; o Estudo AALL07P4 em pacientes com LLA de alto risco e o Estudo DFCI11- 001 que incluiu pacientes com LLA de risco padrão e alto risco.

A eficácia de ONCASPAR na LLA em pacientes com doença recidivante/refratária e com histórico de reação alérgica prévia à L-asparaginase de nativa *E. coli* baseou-se num grupo de 94 pacientes de seis estudos sem cegamento [ASP 001, ASP 201A, ASP 302, ASP 304, ASP 400 e ASP 001C/003C].

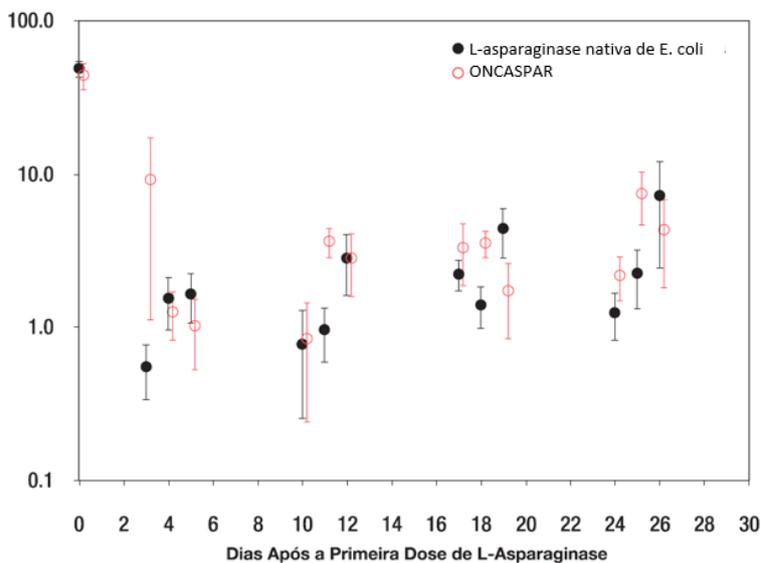
Primeira linha em LLA Estudo CCG-1962

A segurança e eficácia de ONCASPAR foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, randomizado, com controle ativo (Estudo CCG-1962). Neste estudo, 118 pacientes pediátricos, com idade entre 1 a 9 anos com LLA de risco padrão, não tratada anteriormente, foram randomizados, na proporção de 1:1, para receber ONCASPAR ou L-asparaginase nativa de *E. coli*, como parte de uma terapia combinada. ONCASPAR foi administrado por via intramuscular, na dose de 2500 Unidades (U)/m², no Dia 3 da fase de Indução de 4 semanas e no Dia 3 de cada uma das duas fases de Intensificação Tardia (DI) de 8 semanas. A L-asparaginase nativa de *E. coli* foi administrada por via intramuscular, na dose de 6.000 U/m², três vezes por semana, em um total de 9 doses durante a fase de indução e em um total de 6 doses durante cada fase de intensificação tardia.

A determinação primária da eficácia foi baseada na demonstração da depleção da asparagina de maneira similar (magnitude e duração) nos grupos de ONCASPAR e L-asparaginase nativa de *E. coli*. O objetivo especificado pelo protocolo foi atingir uma concentração sérica de asparagina ≤ 1 µM. A proporção de pacientes com este nível de depleção foi similar entre os 2 braços do estudo, durante todas as 3 fases de tratamento, nos momentos especificados pelo protocolo.

Em todas as fases de tratamento, as concentrações séricas de asparagina diminuíram dentro de 4 dias após a primeira dose de asparaginase na respectiva fase de tratamento, permanecendo baixas por aproximadamente 3 semanas para os grupos de ONCASPAR e L-asparaginase nativa de *E. coli*. As concentrações séricas de asparagina durante a fase de indução são mostradas na Figura 1. Os padrões de depleção da asparagina sérica nas duas fases de intensificação tardia são similares ao padrão de depleção da asparagina sérica na fase de indução.

Figura 1: Concentração sérica média (± erro padrão) de asparagina durante a fase de indução do Estudo CCG-1962



Observação: ONCASPAR (2500 U/m² por via intramuscular) foi administrado no Dia 3 da fase de indução de 4 semanas. A L-asparaginase nativa de *E. coli* (6000 U/m² por via intramuscular) foi administrada 3 vezes por semana, em um total de 9 doses durante a indução.

As concentrações de asparagina no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram determinadas em 50 pacientes durante a fase de indução. A asparagina no LCR foi reduzida de uma concentração média pré-tratamento de 3,1 µM para 1,7 µM no Dia 4 ± 1 e 1,5 µM no Dia 25 ± 1 pós administração de ONCASPAR. Estes resultados foram similares aos observados no grupo de tratamento com a L-asparaginase nativa de *E. coli*.

A sobrevida livre de eventos (SLE) para os braços de tratamento com ONCASPAR e com L-asparaginase nativa de *E. coli* encontra-se resumida na Tabela 1. O Estudo CCG 1962 não foi desenhado para avaliar diferenças nas taxas de SLE.

Tabela 1: Taxa de sobrevivência livre de eventos aos 3, 5 e 7 anos (Estudo CCG-1962)

	Oncaspar	L-asparaginase nativa de <i>E. coli</i>
Taxa de SLE a 3 anos, % (IC 95%)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Taxa de SLE a 5 anos, % (IC 95%)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Taxa de SLE a 7 anos, % (IC 95%)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

No Estudo CCG 1962, as reações adversas mais comuns foram infecções, incluindo duas infecções potencialmente fatais (1 paciente em cada braço de tratamento). Em geral, a incidência e o tipo de reações adversas de grau 3 e 4 foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. Dois pacientes no braço de tratamento com ONCASPAR tiveram reações alérgicas durante a fase de intensificação tardia DI#1 (reação alérgica de grau 1 e urticária de grau 3).

Estudo AALL07P4

O Estudo piloto AALL07P4 foi realizado em pacientes recém diagnosticados de idades compreendidas entre 1 e < 31 anos com LLA de precursores B de alto risco. Tratou-se de um estudo aberto, controlado e randomizado comparando um medicamento investigacional de asparaginase peguilada e ONCASPAR como um componente de quimioterapia combinada na primeira linha de tratamento da LLA. Os critérios para contagem leucocitária forma: a) Idade 1-10 anos: leucócitos $\geq 50.000/\mu\text{l}$; b) Idade 10-30 anos: qualquer contagem de leucócitos; c) terapia prévia com corticoesteróide qualquer contagem de leucócitos. Os pacientes não puderam receber quimioterapia citotóxica prévia, com a exceção de esteróides e citarabina por via intratecal. Foram neste estudo um total de 166 pacientes; 54 pacientes foram randomizados para o tratamento com 2.500 U/m² de ONCASPAR e 111 pacientes foram aleatorizados para um outro medicamento de asparaginase peguilada investigacional. ONCASPAR foi administrado por via intravenosa a uma dose de 2.500 unidades/m² durante as fases de indução, consolidação, intensificação tardia e manutenção interina em pacientes com LLA de alto risco recebendo a terapia recomendada no protocolo *Berlin Frankfurt Munster* aumentado. A proporção de pacientes no braço de tratamento com ONCASPAR com doença residual mínima (DRM) negativa (<0,1% de células de leucemia na medula óssea) no Dia 29 da Indução foi de 80% (40/50). Aos 4 anos, as taxas de EFS e de sobrevida global (SG) do braço de tratamento com ONCASPAR foram de 81,8% [IC 95% 62,9 - 91,7%] e 90,4% [IC 95% 78,5 - 95,9%], respectivamente. No geral, no grupo que recebeu ONCASPAR, a frequência da hipersensibilidade de qualquer grau foi de 5,8%, das reações anafiláticas foi de 19,2% e da pancreatite foi de 7,7%. A frequência de neutropenia febril de grau 3 ou superior foi de 15,4%.

Estudo DFCI 11-001

O estudo DFCI 11-001, conduzido pelo *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI), está em andamento, e é um estudo com controle ativo, randomizado, multicêntrico, de uma asparaginase peguilada investigacional de uso intravenoso, comparada com ONCASPAR, em crianças e adolescentes com idade entre 1 e < 22 anos e diagnóstico recente de LLA, tratados de acordo com o protocolo terapêutico de LLA do DFCI. Um total de 239 pacientes foi randomizado, dos quais, 237 foram tratados com um fármaco do estudo (146 do sexo masculino/ 91 do sexo feminino); destes, 119 pacientes (115 com diagnóstico de LLA) foram tratados com ONCASPAR 2.500 U/m². O tratamento foi administrado durante a Indução (Dia 7) e então a cada 2 semanas em um

total de 30 semanas de terapia pós Indução. Os pacientes randomizados foram estratificados com base no grupo de risco (risco padrão/alto/muito alto) incluindo LLA de células B e T. Na análise final, a percentagem de pacientes no braço de ONCASPAR com MRD negativa (MRD negativa é definida por níveis <0,001 por PCR) no dia 32 da Indução foi de 87,9% (80/91). A sobrevida livre de eventos em um ano foi 98,0 (IC 95%; 92,3- 99,5) e a sobrevida global em um ano foi 100 (IC 95; 100-100) neste estudo.

Pacientes com LLA hipersensíveis à L-asparaginase nativa de *E. coli*

Seis estudos abertos avaliaram ONCASPAR em doenças hematológicas recidivantes/refratárias. Nestes estudos, um total de 94 pacientes com diagnóstico de LLA com histórico de reação alérgica prévia a L-asparaginase nativa de *E. coli* foram expostos a ONCASPAR. Um paciente recebeu doses de ONCASPAR de 250 e 500 unidades/m² por via intravenosa. Os pacientes remanescentes foram tratados com 2.000 ou 2.500 U/m² administrado por via intramuscular ou intravenosa. Os pacientes receberam ONCASPAR como agente único ou em associação com quimioterapia combinada. No geral, de cinco estudos analisados baseados em 65 pacientes com LLA expostos a ONCASPAR utilizando a resposta terapêutica mais elevada possível durante todo o estudo, foi observada remissão completa em 30 pacientes (46%), remissão parcial em 7 pacientes (11%) e melhoria hematológica em 1 paciente (2%). No outro estudo, com 29 pacientes com LLA com hipersensibilidade expostos a ONCASPAR, 11 pacientes foram avaliados no que diz respeito à resposta durante a fase de indução. Destes, 3 pacientes (27%) alcançaram a remissão completa, 1 paciente (9%) teve remissão parcial, 1 paciente (9%) registrou uma melhoria hematológica e 2 pacientes (18%) registraram eficácia terapêutica. A eficácia terapêutica foi definida como uma melhoria clínica que não cumpriu os critérios relativos a outros resultados benéficos. Durante a fase de manutenção, foram avaliados 19 pacientes, sendo que 17 pacientes (89%) alcançaram a remissão completa e 1 paciente (5%) registrou eficácia terapêutica.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX24

Mecanismo de ação

A L-asparaginase é uma enzima que catalisa a conversão do aminoácido L-asparagina em ácido aspártico e amônia. A depleção de L-asparagina no sangue resulta na inibição da síntese proteica, da síntese do DNA e da síntese do RNA, sobretudo em células leucêmicas que não são capazes de sintetizar a L-asparagina, sofrendo apoptose.

As células normais, ao contrário, devido à sua capacidade de sintetizar a L-asparagina, são menos afetadas pela depleção da L-asparagina plasmática. A peguilação não altera as propriedades enzimáticas da L-asparaginase, mas influencia a farmacocinética e a imunogenicidade da enzima.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito antileucêmico da L-asparaginase está relacionado com uma depleção sustentada de L-asparagina no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR). O efeito farmacodinâmico de ONCASPAR foi avaliado após a administração intramuscular (Estudo CCG 1962) e intravenosa (AALL07P4).

No Estudo CCG-1962, o efeito farmacodinâmico de ONCASPAR foi avaliado através de medições em série da asparagina no soro (n=57) e LCR (n=50) de pacientes pediátricos recentemente diagnosticados com LLA com risco padrão, que receberam três doses intramusculares de ONCASPAR (2.500 unidades/m²), uma durante a fase de indução e duas durante as fases de intensificação tardia. Foi evidente uma redução na concentração de asparagina

sérica ao 4.º dia após a primeira dose de Indução, tendo alcançado o menor ponto (vale) aparente ao 10.º dia após a dose. Mantiveram-se concentrações de asparagina sérica de aproximadamente 1 µM durante cerca de 3 semanas. A concentração de asparagina diminuiu para <3 µM quando a atividade da asparaginase foi >0,1 U/ml. A concentração de asparagina no LCR pré-tratamento de 2,3 µM diminuiu para 1,1 µM ao Dia 7 e para 0,6 µM ao Dia 28 da Indução (ver Eficácia e segurança clínicas).

No Estudo AALL07P4, o efeito farmacodinâmico de ONCASPAR foi examinado em 47 indivíduos avaliáveis com LLA de precursores B de alto risco que receberam doses intravenosas de ONCASPAR 2.500 U/ m² durante as fases de Indução e de Consolidação. Ocorreu depleção das concentrações de L-asparagina plasmática para níveis abaixo do limite de quantificação do ensaio no espaço de 24 horas após a Indução e a primeira dose de Consolidação de ONCASPAR, mantendo-se a depleção durante aproximadamente duas semanas. As concentrações de asparagina no LCR apresentaram-se reduzidas no 4.º dia após a dose de Indução e mantiveram-se em grande parte indetectáveis até ao 18.º após a dose.

Com base nos resultados destes dois estudos, uma dose de 2.500 U/m² de ONCASPAR, administrada por via intramuscular (CCG 1962) ou intravenosa (AALL07P4), mantém a depleção da L-asparagina durante aproximadamente duas semanas após a dose.

Farmacocinética

Primeira linha na LLA

Avaliações farmacocinéticas de ONCASPAR foram baseadas em um ensaio enzimático que mediu a atividade da asparaginase após a administração intramuscular (Estudo CCG-1962) e intravenosa (Estudos AALL07P4 e DFCI 11-001).

No estudo CCG-1962, a farmacocinética sérica foi avaliada após administração intramuscular de 2.500 U/m² em 34 pacientes pediátricos recém-diagnosticados com LLA de risco padrão. A atividade média da asparaginase atingiu o valor máximo de 1 U/ml no quinto dia após a injeção. A meia-vida média de absorção a partir do local da injeção foi de 1,7 dias e a meia-vida de eliminação foi de 5,5 dias. O volume de distribuição em estado de equilíbrio e depuração foram estimados em 1,86 L/m² e 0,169 L/m² por dia, respectivamente. Meias-vidas de eliminação similares foram observadas durante a fase de intensificação tardia 1 e intensificação tardia 2. Concentrações maiores que 0,1 U/mL foram observadas em mais de 90% das amostras dos pacientes tratados com ONCASPAR durante a fase de indução, intensificação tardia 1 e intensificação tardia 2 por aproximadamente 20 dias.

No estudo AALL07P4, os parâmetros farmacocinéticos, após uma única dose de 2.500U/m² via intravenosa durante a Indução, foram calculados por uma análise farmacocinética não compartimental de amostras sequenciais de plasma que são mostradas na tabela 1 (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). A C_{max} e a ASC (área sob a curva) de ONCASPAR tenderam a ser inferiores em indivíduos do sexo masculino, indivíduos com maior IMC e mais velhos (> 10 anos). Durante a Indução, após uma única dose intravenosa de ONCASPAR 2.500 U/m², a atividade da asparaginase manteve-se ≥ 0,1 U/mL por mais de 18 dias após a dose em 95,3% dos indivíduos.

Tabela 1 – Parâmetros farmacocinéticos após uma única dose Intravenosa de ONCASPAR 2.500 U/m² durante a indução (N=47; Estudo AALL07P4)

Parâmetros farmacocinéticos	Média aritmética (SD)
C_{max} (mU/mL)*	1638 (459.1)
T_{max} (hr)*	1.25 (1.08, 5.33)†
ASC_{0-t} (mU dia/mL)*	14810 (3555)
ASC₀₋ (mU dia/mL)‡	16570 (4810)
t_{1/2} (dia)‡	5.33 (2.33)
CL (L/dia)‡	0.2152 (0.1214)
V_{ss} (L)‡	1.95 (1.13)

* N=47 sujeitos avaliáveis.

† Mediana (10^o, 90^o percentis).

‡ N=46 sujeitos avaliáveis.

No estudo DFCI 11-001, avaliações da atividade da asparaginase foram realizadas após uma única dose intravenosa de ONCASPAR 2.500 U/m², durante a Indução, e a cada 2 semanas durante a Pós-Indução (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Durante a Indução, a atividade plasmática da asparaginase manteve-se $\geq 0,1$ U/mL em 93,5% dos indivíduos 18 dias após a administração. Durante a fase de pós indução, o menor ponto (vale) de atividade da asparaginase, que foi acima de 0,4 U/mL, foi mantido em 100% dos indivíduos a partir da semana 7 até a semana 25. Estes resultados indicam que, quando ONCASPAR 2.500U/m² é administrado como dose única e repetido a cada duas semanas, a atividade de asparaginase clinicamente relevante é mantida por todo o intervalo entre as doses (ex. duas semanas).

Pacientes com LLA recentemente diagnosticada receberam uma injeção intramuscular única de ONCASPAR (2.500 U/m²) ou de asparaginase nativa de *E. coli* (25.000 U/m²) ou de *Erwinia* (25.000 U/m² de área de superfície corporal). A meia-vida de eliminação plasmática de ONCASPAR foi, em termos estatísticos, significativamente mais longa (5,7 dias) do que as meias-vidas de eliminação plasmática das asparaginases nativas de *E. coli* (1,3 dias) e de *Erwinia* (0,65 dias). A morte imediata de células leucêmicas *in vivo*, medida por fluorescência da rodamina, foi a mesma para as três preparações de L asparaginase.

Pacientes com LLA com várias recidivas foram tratados com ONCASPAR ou com asparaginase nativa de *E. coli* no âmbito de uma terapia de indução. ONCASPAR foi administrado a uma dose de 2.500 U/m² por via intramuscular nos dias 1 e 15 da fase de indução. A meia-vida plasmática média de ONCASPAR foi de 8 dias em pacientes sem hipersensibilidade (ASC 10,35 U/ml/dia) e de 2,7 dias em pacientes com hipersensibilidade (ASC 3,52 U/ml/dia).

Populações Específicas

Os estudos controlados não foram desenhados para formalmente avaliar a farmacocinética de ONCASPAR em populações específicas. A avaliação da farmacocinética populacional de ONCASPAR baseada nos dados obtidos dos estudos AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV) e CCG-1962 (IM) identificaram que a depuração (linear e saturável) aumentou quase proporcionalmente à área de superfície corporal (ASC) e o volume de distribuição aumentou ligeiramente mais proporcional à área de superfície corporal. Não foram identificadas diferenças estatísticas significativas nas características de farmacocinética entre indivíduos do sexo masculino e feminino nessas análises. O impacto do comprometimento renal e hepático na farmacocinética de ONCASPAR não foi avaliado. Por ser uma proteína com um elevado peso molecular, a pegaspargase não é excretada por via renal, não sendo prevista uma alteração da farmacocinética de ONCASPAR em pacientes com comprometimento renal.

Uma vez que as enzimas proteolíticas responsáveis pelo metabolismo de ONCASPAR estão distribuídas de forma ubíqua nos tecidos, o papel exato do fígado é desconhecido: no entanto, uma diminuição da função hepática não deverá apresentar problemas clínicos relevantes na utilização de ONCASPAR.

Não existem dados disponíveis relativos a pacientes idosos.

Dados não clínicos de segurança

A comparabilidade não clínica da farmacocinética/farmacodinâmica entre as duas formas farmacêuticas de ONCASPAR, solução injetável ou pó para solução injetável, foi demonstrada em cães após dose única e doses repetidas (500 U/kg), por via intravenosa. Os estudos mencionados abaixo foram realizados com a formulação de solução injetável ou pó para solução injetável.

Toxicidade aguda

Apenas doses muito elevadas de pegaspargase administradas a camundongos por via intraperitoneal como dose única (25.000 – 100.000 U/kg de peso corporal) causaram a morte de 14% de todos os camundongos tratados. Foi observada hepatotoxicidade leve com as mesmas doses. As reações adversas foram perda de peso corporal, piloereção e atividade reduzida. O peso esplênico reduzido pode ser um sinal de um potencial efeito imunossupressor do tratamento.

A pegaspargase foi bem tolerada nos ratos e nos cães quando administrada por via intravenosa em dose única até 500 U/kg de peso corporal.

Toxicidade de dose repetida

Um estudo de 4 semanas em ratos tratados com uma dose de pegaspargase de 400 U/kg/dia por via intraperitoneal resultou numa redução da ingestão alimentar e do peso corporal em relação ao grupo controle.

Um estudo de 3 meses em camundongos com pegaspargase com doses até 500 U/kg por via intraperitoneal ou intramuscular resultou em ligeiras alterações hepatocelulares apenas na dose intraperitoneal mais alta.

Foi observada supressão temporária de ganho de peso corporal e redução temporária das contagens totais de leucócitos em cães tratados com 1.200 U/kg de pegaspargase por semana durante 2 semanas. Verificou se, além disso, uma atividade da transaminase glutâmico pirúvica sérica aumentada em um de quatro cães.

Imunogenicidade

Não foi detectada qualquer resposta imunogênica em um estudo de 12 semanas em camundongos em que foi administrada pegaspargase semanalmente a uma dose de 10,5 U/camundongo por via intramuscular ou intraperitoneal.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos da toxicidade reprodutiva com pegaspargase.

Estudos de embriotoxicidade com L-asparaginase demonstraram evidência de potencial teratogênico em ratos tratados entre o dia 6 e o dia 15 de gestação com um nível sem efeito observado (NOEL) para efeitos teratogênicos a 300 U/kg por via intravenosa. Em coelhos, doses de 50 ou 100 U/kg por via intravenosa aos dias 8 e 9 da gestação induziram fetos viáveis com malformações congênitas: não foi determinado NOEL. Foram observadas malformações múltiplas e efeitos embriofetais com doses dentro do intervalo terapêutico. Não foram realizados estudos do efeito sobre a fertilidade e o desenvolvimento perinatal e pós-natal.

Carcinogenicidade, mutagenicidade, fertilidade

Não foram realizadas investigações de carcinogenicidade a longo prazo ou estudos sobre o efeito da pegaspargase na fertilidade em animais.

A pegaspargase não foi classificada como mutagênica no teste de Ames utilizando cepas de *Salmonella typhimurium*.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ONCASPAR é contraindicado nos seguintes casos (veja também o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES):

- Hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes mencionados no item Composição;
- Insuficiência hepática grave (bilirrubina > 3 vezes o limite superior dos valores normais; transaminases >10 vezes o limite superior dos valores normais).;
- Histórico de trombose grave com terapia prévia com L-asparaginase;
- Histórico de pancreatite, incluindo pancreatite relacionada com terapia prévia com L-asparaginase;
- Histórico de eventos hemorrágicos graves com terapia prévia com L-asparaginase.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anticorpos contra a asparaginase

A presença de anticorpos anti-asparaginase pode estar associada à níveis baixos de atividade da asparaginase (devido à possível atividade neutralizante destes anticorpos). Nesses casos, deve-se considerar a alteração para uma formulação diferente de asparaginase.

Pode ser realizada uma medição do nível de atividade da asparaginase no soro ou no plasma para descartar uma possível redução acelerada da atividade da asparaginase.

Hipersensibilidade

Podem ocorrer, durante a terapia, reações de hipersensibilidade à pegaspargase (incluindo anafilaxia potencialmente fatal), inclusive em pacientes com hipersensibilidade conhecida a formulações de asparaginase derivadas de *E. coli*. Outras reações de hipersensibilidade podem incluir angioedema, inchaço nos lábios, inchaço nos olhos, eritema, diminuição da pressão arterial, broncoespasmo, dispneia, prurido e erupção cutânea (veja itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Como medida de precaução de rotina, monitorar o paciente durante 1 hora após a administração de ONCASPAR em um ambiente com equipamento de reanimação e outras medidas apropriadas para o tratamento da anafilaxia devem estar disponíveis (por exemplo, epinefrina, oxigênio, esteroides intravenosos, anti-histamínicos). ONCASPAR deve ser descontinuado em pacientes com reações de hipersensibilidade grave (veja itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Em função da gravidade dos sintomas, a administração de anti-histamínicos, corticosteroides e vasopressores poderá estar indicada como contramedida.

Efeitos pancreáticos

Foram reportados casos de pancreatite, incluindo pancreatite hemorrágica ou necrosante com desfecho fatal, em pacientes que receberam ONCASPAR.

Os pacientes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas de pancreatite, a qual, se não tratada, pode ser fatal.

Se existir suspeita de pancreatite, ONCASPAR deverá ser descontinuado. Se a pancreatite for confirmada, a administração de ONCASPAR não deve ser retomada.

Os níveis séricos de amilase e/ou lipase devem ser monitorados frequentemente para identificar sinais precoces de inflamação pancreática. A glicemia deve ser monitorada, uma vez que pode ocorrer alteração da tolerância à glicose com o uso concomitante de ONCASPAR com prednisona.

Coagulopatia

Podem ocorrer eventos trombóticos graves, incluindo trombose do seio sagital, em pacientes que estão recebendo ONCASPAR (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS). ONCASPAR deve ser descontinuado em pacientes com eventos trombóticos graves.

Pode haver aumento do tempo de protrombina, aumento do tempo de tromboplastina parcial e hipofibrinogenemia em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Monitorar os parâmetros da coagulação no período basal e periodicamente durante e após o tratamento, em particular quando são utilizados simultaneamente com outros medicamentos com efeitos anticoagulantes (como ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais [veja item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS]), ou quando é administrado um regime de quimioterapia concomitante que inclui metotrexato, daunorrubicina e corticosteroides. Considere a utilização de terapia de substituição adequada, nos casos de diminuição acentuada do fibrinogênio ou carência de antitrombina III.

Osteonecrose

Na presença de glicocorticoides, a osteonecrose (necrose avascular) é uma possível complicação da hipercoagulabilidade observada em crianças e adolescentes, com uma incidência mais elevada no sexo feminino (veja itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Portanto, recomenda-se o monitoramento rigoroso em crianças e adolescentes em tratamento, de forma a identificar quaisquer sinais/sintomas clínicos de osteonecrose. A avaliação clínica do médico responsável deve orientar o plano de tratamento de cada paciente com base na avaliação individual do benefício/risco de acordo com as diretrizes padrão de tratamento da LLA e com os princípios dos cuidados de suporte.

Efeitos hepáticos

A terapia combinada de ONCASPAR e medicamentos hepatotóxicos pode resultar em hepatotoxicidade grave.

Cuidado é requerido quando administrar ONCASPAR em combinação com medicamentos hepatotóxicos, sobretudo perante um comprometimento hepático pré-existente. Os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações nos parâmetros das funções hepáticas.

Pode haver um aumento do risco de hepatotoxicidade em pacientes com cromossomo Filadélfia positivo, para os quais o tratamento com inibidores de tirosina quinase (por exemplo: imatinibe) é combinado com a terapia com asparaginase. Isto deve ser levado em conta ao considerar o uso de ONCASPAR para esta população.

Devido ao risco de hiperbilirrubinemia, é recomendado monitorar os níveis de bilirrubina no início do tratamento e antes da administração de cada dose.

Efeito no Sistema Nervoso Central

A terapia combinada com ONCASPAR pode resultar em toxicidade no sistema nervoso central. Casos de encefalopatia (incluindo a síndrome leucoencefalopatia posterior reversível) foram reportados. (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

ONCASPAR pode causar sinais e sintomas no Sistema Nervoso Central, que podem se manifestar como sonolência, confusão e convulsões. Os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto a esses sintomas, sobretudo se ONCASPAR for usado em combinação com fármacos neurotóxicos (como, vincristina e metotrexato).

Mielossupressão

ONCASPAR pode causar mielossupressão, direta ou indiretamente (através da alteração dos efeitos mielossupressores de outros agentes como metotrexato ou 6-mercaptopurina) (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Portanto, o uso de ONCASPAR pode aumentar o risco de infecções. A diminuição do número de linfoblastos em circulação é muitas vezes bastante acentuada, sendo observada com frequência contagem de leucócitos normal ou demasiado baixa nos primeiros dias após o início da terapia. Isso pode estar associado a um aumento acentuado do nível de ácido úrico sérico. É possível que se desenvolva nefropatia úrica. Para monitorar o efeito terapêutico, é necessário acompanhar de perto o hemograma periférico e a medula óssea do paciente.

Hiperamonemia

A asparaginase facilita a rápida conversão de asparagina e glutamina em ácido aspártico e ácido glutâmico, tendo a amônia como subproduto de ambas as reações (veja item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A administração intravenosa de ONCASPAR pode causar aumento nos níveis séricos de amônia após a administração.

Os sintomas de hiperamonemia são geralmente transitórios e podem incluir: náuseas, vômitos, dor de cabeça, tontura e erupção cutânea. Em casos graves, pode ocorrer encefalopatia com ou sem comprometimento hepático, especialmente em adultos mais velhos, a qual pode ser fatal ou potencialmente fatal. Se surgirem sintomas de hiperamonemia, os níveis de amônia devem ser atentamente monitorados.

Contraceção

Homens e mulheres devem utilizar um método contraceptivo eficaz, não oral, durante o tratamento e por pelo menos 6 meses após a descontinuação do tratamento com ONCASPAR. Uma vez que não pode ser descartada uma interação indireta entre contraceptivos orais e pegaspargase, o uso de contraceptivo oral não é considerado um método de contracepção aceitável.

Gravidez

Os dados relativos à utilização de L-asparaginase são limitados e não existem dados relativos à utilização de ONCASPAR em mulheres grávidas.

Não foram realizados estudos de reprodução com pegaspargase em animais, contudo os estudos realizados com L-asparaginase em animais revelaram teratogenicidade (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Por conseguinte, e devido às suas propriedades farmacológicas, ONCASPAR não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher exija o tratamento com pegaspargase.

Categoria “D” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não há dados disponíveis a respeito da presença de ONCASPAR no leite materno e seus efeitos sobre a produção de leite e, também, efeitos nos lactentes. Com base nas suas propriedades farmacológicas, não é possível excluir riscos para os recém-nascidos/bebês lactentes. Como medida de precaução, a amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com ONCASPAR e não deverá ser reiniciada até ONCASPAR ter sido descontinuado.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de investigação do efeito da pegaspargase sobre a fertilidade.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

ONCASPAR tem importante influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. As seguintes reações adversas foram reportadas em pacientes tratados com ONCASPAR em associação com outros medicamentos quimioterápicos: sonolência, confusão, tontura, síncope e convulsões. Os pacientes devem ser orientados a não dirigir ou operar máquinas enquanto receberem ONCASPAR se apresentarem essas ou outras reações adversas que possam comprometer a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “livre de sódio”.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A diminuição das proteínas séricas causada pela pegaspargase pode aumentar a toxicidade de outros medicamentos ligados a proteínas.

Além disso, ao inibir a síntese proteica e a divisão celular, a pegaspargase pode interferir com o mecanismo de ação de outras substâncias que requerem a divisão celular para produzir efeitos, como o metotrexato.

O metotrexato e a citarabina podem interagir de modo diferente com ONCASPAR: a administração prévia destas substâncias pode aumentar a ação da pegaspargase de forma sinérgica. Se estas substâncias forem administradas posteriormente, o efeito da pegaspargase pode ser enfraquecido de forma antagônica.

A pegaspargase pode interferir com o metabolismo e depuração de outros medicamentos, devido aos seus efeitos sobre a síntese de proteínas e função hepática, assim como ao seu uso combinado com outros medicamentos de quimioterapia com interações conhecidas com as enzimas CYP.

A utilização de ONCASPAR pode levar a uma flutuação dos fatores de coagulação. Isso pode promover a tendência a hemorragias e/ou trombose. Por esse motivo, é necessária cautela ao administrar concomitantemente anticoagulantes, como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico ou medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais, ou quando é administrado um regime de quimioterapia concomitante que inclui metotrexato, daunorrubicina, corticosteroides.

Quando glicocorticoides (por exemplo, prednisona) e pegaspargase são administrados simultaneamente, as alterações nos parâmetros de coagulação (por exemplo, queda do fibrinogênio e carência de antitrombina III) podem ser mais acentuadas.

A pegaspargase pode aumentar o risco de osteonecrose induzida por glicocorticoides em crianças e adolescentes quando ambos os tratamentos são administrados simultaneamente, com uma incidência mais elevada no sexo feminino, através de um potencial aumento da exposição à dexametasona. (veja itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

O tratamento imediatamente anterior ou simultâneo com vincristina pode aumentar a toxicidade da pegaspargase. A administração de ONCASPAR antes da vincristina pode aumentar a neurotoxicidade da vincristina. Portanto, a vincristina deverá ser administrada pelo menos 12 horas antes da administração de ONCASPAR, a fim de minimizar a toxicidade.

Não é possível descartar uma interação indireta entre pegaspargase e contraceptivos orais, devido ao caráter hepatotóxico de pegaspargase, que pode comprometer a depuração hepática dos

contraceptivos orais. Portanto, não se recomenda a utilização concomitante de ONCASPAR com anticoncepcionais orais. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método alternativo aos anticoncepcionais orais (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Efeitos em Vacinas Atenuadas

A vacinação simultânea com vacinas vivas pode aumentar o risco de infecções graves atribuível à atividade imunossupressora da pegaspargase, à presença da doença subjacente e à quimioterapia combinada (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A vacinação com vacinas vivas deve, portanto, ser administrada pelo menos 3 meses após o fim de todo o tratamento da leucemia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ONCASPAR deve ser armazenado sob refrigeração, em temperatura entre +2°C e +8°C. Não congelar o produto. Prazo de validade: 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

ONCASPAR é um pó branco a esbranquiçado. Após a reconstituição, a solução apresenta-se límpida, incolor e isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ONCASPAR deve ser prescrito por médicos e administrado por profissionais de saúde com experiência no uso de produtos antineoplásicos. Deve ser administrado apenas em ambiente hospitalar onde houver equipamento apropriado de reanimação disponível.

Os pacientes devem ser monitorados de perto e cuidadosamente observados para qualquer reação adversa ao longo do período de administração.

POSOLOGIA

ONCASPAR, em geral, é administrado como parte de protocolos quimioterápicos em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Pacientes pediátricos e adultos ≤ 21 anos

A dose recomendada de ONCASPAR em pacientes com área de superfície corporal $\geq 0,6 \text{ m}^2$ e com idade ≤ 21 anos é de 2500 U de pegaspargase (equivalentes a 3,3 mL de ONCASPAR) / m^2 de área de superfície corporal a cada 14 dias. Crianças com área de superfície corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ devem receber 82,5 U de pegaspargase (equivalentes a 0,1 mL de ONCASPAR) /kg de peso corporal a cada 14 dias.

Adultos > 21 anos

A menos que prescrito de outra forma, a posologia recomendada em adultos com idade > 21 anos é de 2000 U de pegaspargase (equivalente a 2,67 mL de ONCASPAR) / m^2 área de superfície corporal a cada 14 dias.

Recomenda-se que o tratamento seja monitorado com base na atividade mínima da asparaginase sérica, quantificada antes da próxima administração de ONCASPAR. Caso os valores da atividade da asparaginase não atinjam os níveis alvo, a troca para uma preparação de asparaginase diferente poderá ser considerada.

Populações especiais

Insuficiência renal: por ser uma proteína com alto peso molecular, a pegaspargase não é excretada por via renal e nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Idosos: existem dados limitados disponíveis para pacientes com mais de 65 anos de idade.

MODO DE USAR

ONCASPASPAR pode ser administrado por via intramuscular (IM) ou por via intravenosa (IV) após a reconstituição do medicamento.

Para volumes menores, a via preferencial de administração é a via intramuscular. Quando ONCASPASPAR é administrado por via intramuscular, o volume injetado no mesmo local não deve exceder 2 ml em crianças e adolescentes, e 3 ml em adultos. Caso seja administrado um volume superior, a dose deverá ser dividida e administrada em vários locais de injeção.

Este medicamento pode causar irritação por contato. O pó deve ser manuseado com cuidado. Deve-se evitar a inalação do vapor e o contato com a pele e mucosas, sobretudo com os olhos. Caso o medicamento entre em contato com os olhos, pele ou mucosas, lavar imediatamente com água abundante por ao menos 15 minutos.

Instruções de manipulação:

1. A equipe deve ter formação sobre o manuseio e transferência do medicamento (as funcionárias grávidas devem ser excluídas de trabalhar com este medicamento).
2. Deve-se utilizar técnica asséptica.
3. Devem ser seguidos os procedimentos para manipulação correta de agentes antineoplásicos.
4. A utilização de luvas descartáveis e vestuário de proteção é recomendada para a manipulação de ONCASPASPAR.
5. Todos os itens utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, devem ser colocados em sacos para eliminação de resíduos de alto risco por incineração a alta temperatura.

Instruções de reconstituição:

1. Injetar 5,2 ml de água para injetáveis (WFI) no frasco, utilizando uma seringa e agulha de calibre 21. Isso resulta em 4050 U de pegaspargase em um volume final de 5,4 mL.
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente até reconstituir o pó.
3. Após a reconstituição, a solução deve apresentar-se límpida, incolor e isenta de partículas estranhas visíveis. Não utilizar se a solução reconstituída estiver turva ou caso tenham sido formados depósitos. Não agitar.
4. A solução deve ser utilizada no prazo de 24 horas após a reconstituição, quando conservada a temperatura inferior a 25 °C.

Instruções de administração:

1. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados antes da administração para detectar partículas e a solução apenas deve ser utilizada se estiver límpida, incolor e isenta de partículas estranhas visíveis.
2. O medicamento deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. A solução deve ser administrada lentamente.
3. Para a injeção intramuscular, o volume não deve exceder 2 ml em crianças e adolescentes e 3 ml em adultos.

4. Para a administração por via intravenosa, a solução reconstituída deve ser diluída em solução injetável de 100 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou solução de glicose a 5 %.
5. A solução diluída pode ser administrada ao longo de 1 a 2 horas juntamente com uma infusão já em curso de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou glicose a 5 %. Não infundir outros medicamentos através da mesma linha intravenosa durante a administração de ONCASPAR.
6. ONCASPAR destina-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta seção são derivadas de dados de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização de ONCASPAR nos pacientes com LLA. O perfil de segurança é baseado em estudos multicêntricos randomizados, controlados, prospectivos e abertos, usando o ONCASPAR na dose de 2500 U/m² administrado por via intravenosa como tratamento comparativo (estudos DFCI 11-001 e AALL07P4). Além disso, os estudos de ONCASPAR utilizando a via de administração intramuscular (estudos CCG-1962 e CCG-1991) também foram considerados para determinar o perfil de segurança (ver item 2).

As reações adversas mais frequentes com ONCASPAR (observadas em pelo menos 2 estudos com frequência > 10%) incluíram: alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, bilirrubinemia aumentada, tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e neutropenia febril.

As reações adversas graves mais frequentes com ONCASPAR (grau 3 ou 4) observadas nos estudos DFCI 11- 001 e AALL07P4 com frequência > 5% incluíram: alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, bilirrubinemia aumentada, neutropenia febril, hiperglicemia, lipase aumentada e pancreatite.

As reações adversas e suas frequências são relatadas na Tabela a seguir. As frequências são definidas pela seguinte convenção: muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e ≤ 1/10), incomum (>1/1.000 e ≤ 1/100), raro (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000), muito raro (≤1 / 10.000) e desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 : Reações adversas relatadas com a terapia de ONCASPAR

Classe de sistema de órgãos padrão MedDRA	Reação adversa
Infecções e infestações	Comuns: Infecções, sepse
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum: Neutropenia febril
	Comuns: Anemia, coagulopatia
	Desconhecida: Insuficiência da medula óssea
Distúrbios do sistema imunológico	Muito comuns: Hipersensibilidade, urticária, reação anafilática
	Desconhecido: Choque anafilático
Metabolismo e distúrbios nutricionais	Muito comum: Diminuição do apetite, hiperglicemia
	Comum: Hiperlipidemia, hipercolesterolemia

	Desconhecida: Cetoacidose diabética, hipoglicemia
Distúrbios psiquiátricos	Desconhecida: Estado de confusão
Distúrbios do sistema nervoso	Comum: Convulsão, neuropatia motora periférica, síncope
	Raros: Síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior
	Desconhecido: Sonolência, tremor*
Vasculopatias	Muito frequentes: Embolia**
	Comum: Trombose***
	Desconhecido: Acidente cerebrovascular, hemorragia, trombose do seio sagital superior
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum: Hipóxia
Doenças gastrointestinais	Muito comum: Pancreatite, diarreia, dor abdominal, náuseas
	Comum: Vômitos, estomatite, ascite
	Rara: Pancreatite necrosante, pancreatite hemorrágica
	Desconhecida: Pseudocisto pancreático, parotidite *
Distúrbios hepatobiliares	Comum: Hepatotoxicidade, esteatose hepática
	Rara: Necrose hepática, icterícia, colestase, insuficiência hepática
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito comum: Erupção cutânea
	Desconhecida: Necrólise epidérmica tóxica*
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Comum: Dor nas extremidades
	Desconhecido: Osteonecrose (veja itens 5 e 6)
Distúrbios renais e urinários	Desconhecida: Insuficiência renal aguda *
Distúrbios gerais e reações no local da administração	Desconhecida: Pirexia
Exames de diagnóstico	Muito comum: Peso diminuído, hipoalbuminemia, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, hipertrigliceridemia, fibrinogênio sanguíneo diminuído, lipase aumentada, amilase aumentada, tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, bilirrubinemia aumentada
	Comum: Tempo de protrombina prolongado, relação normalizada internacional aumentada, hipocalemia, aumento do colesterol no sangue, hipofibrinogenemia, gama glutamil transferase aumentada.
	Desconhecida: Ureia sanguínea aumentada, anticorpos antipegaspargase, diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição na contagem de plaquetas, hiperamonemia

*Reações adversas observadas com outras asparaginases da classe

**Casos de embolia pulmonar, trombose venosa, trombose venosa de membros e tromboflebite superficial foram observados em DFCI 11-001

***Legenda: Trombose do SNC

Descrição de reações adversas selecionadas

As seguintes reações adversas foram observadas em associação com a terapia com asparaginase. Embora não tenham sido especificamente associados ao uso da pegaspargase, eles podem ocorrer com o uso do ONCASPAR:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

ONCASPAR pode causar mielossupressão leve a moderada, e todas as três linhagens celulares sanguíneas podem ser afetadas. Cerca de metade de todas as hemorragias e trombozes graves afetam os vasos cerebrais e podem levar a, por exemplo, acidente vascular cerebral (AVC), convulsões, dores de cabeça ou perda de consciência.

Distúrbios do sistema nervoso

ONCASPAR pode causar disfunções do sistema nervoso central, manifestando-se como convulsões e, com menor frequência, estado de confusão e sonolência (consciência levemente comprometida).

Em casos raros, pode ocorrer uma síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (PRES). Em casos muito raros, um leve tremor nos dedos foi descrito.

Distúrbios gastrointestinais

Cerca de metade dos pacientes desenvolvem reações gastrointestinais leves a moderadas, como perda de apetite, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia e perda de peso.

Pancreatite aguda pode ocorrer comumente. Houve relatos isolados de formação de pseudocistos (até quatro meses após o último tratamento).

A pancreatite hemorrágica ou necrosante ocorre raramente. Um caso de pancreatite simultâneo com parotidite aguda foi descrito com o tratamento com L-asparaginase. Em casos isolados, foi notificada pancreatite hemorrágica ou necrosante com resultado fatal.

A amilase sérica pode aumentar durante e, também, após a conclusão da terapia com ONCASPAR.

Distúrbios renais e urinários

A insuficiência renal aguda pode se desenvolver em casos raros durante o tratamento com esquemas contendo L-asparaginase.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reações alérgicas podem se manifestar na pele. Um caso de necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) foi descrito em associação com L-asparaginase.

Distúrbios endócrinos

Alterações na função pancreática endócrina são observadas comumente e são expressas principalmente na forma de metabolismo anormal da glicose. Foram descritos cetoacidose diabética e hiperglicemia hiperosmolar, que geralmente respondem à administração de insulina.

Metabolismo e distúrbios nutricionais

Uma alteração nos níveis séricos de lipídios foi observada e as alterações nos valores lipídicos séricos, na maioria dos casos sem sintomas clínicos, são muito comuns.

Um aumento na ureia sérica ocorre regularmente; é independente da dose e quase sempre um sinal de desequilíbrio metabólico pré-renal.

Distúrbios gerais e condições do local da administração

A pirexia pode ocorrer após a injeção e geralmente desaparece espontaneamente.

Distúrbios do sistema imunológico

Anticorpos específicos para a pegaspargase foram detectados; raramente, estavam associados a reações de hipersensibilidade. Foram também registrados anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia clínica.

Reações de hipersensibilidade ao ONCASPAR, incluindo anafilaxia com risco de vida, angioedema, inchaço dos lábios, inchaço dos olhos, eritema, diminuição da pressão arterial, broncoespasmos, dispneia, prurido e erupção cutânea, podem ocorrer durante o tratamento (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios hepatobiliares

A alteração dos parâmetros hepáticos é comum. Um aumento independente da dose nas transaminases séricas e na bilirrubina sérica é comumente observado.

Esteatose hepática pode ser observada com muita frequência. Houve relatos raros de colestase, icterícia, necrose de células hepáticas e insuficiência hepática com desfecho fatal.

A insuficiência na síntese proteica pode levar a um declínio nas proteínas séricas. Existe uma diminuição independente da dose na albumina sérica na maioria dos pacientes durante o tratamento.

Os tipos de reações adversas de ONCASPAR são semelhantes aos da L-asparaginase não-peguilada (por exemplo, asparaginase nativa de *E. coli*).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10.SUPERDOSE

Foram notificados casos de superdosagem acidental com ONCASPAR. Após a superdosagem, observaram-se enzimas hepáticas aumentadas, erupção cutânea e hiperbilirrubinemia. Não existe um tratamento farmacológico específico para a superdosagem. Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser monitorados atentamente para sinais e sintomas de reações adversas e tratados adequadamente com tratamento sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. 1.1278.0076.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Produzido por: Lyophilization Services of New England, Inc.
Bedford, Estados Unidos da América

Importado e registrado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, nº 4211 – Jacarepaguá - RJ
C.N.P.J. 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)
0800 - 703 - 3431



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/08/2023.

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/06/2017	1325096/17-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	2241919/16-5	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	12/06/2017	<u>VPS/VP:</u> • Lançamento do produto	VP/VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
27/06/2018	0514012/18-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2017	2329827/17-8	10305 – Produto Biológico – Solicitação de transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/02/2018	<u>VPS/VP:</u> • Dizeres Legais	VP/VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
25/03/2019	0263668/19-9	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VPS/VP:</u> • Dizeres Legais	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
25/10/2019	2589536/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação	NA	NA	NA	NA	<u>VPS:</u> • Reações adversas	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					<u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reações adversas <u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 		
21/09/2020	3215985/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reações adversas 	VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
08/10/2020	3480897/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reações adversas <u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML
15/07/2022	4434695/22-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	NA	NA	NA	NA	<u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Reações Adversas. 	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		60/12					<u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 		
02/10/2023	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/07/2022	4438776/22-8	11922 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MAIOR	28/08/2023	<u>VP/ VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lançamento do produto + adequação RDC 768/2022 (RDC 770/2022 e IN 200/2022) 	VP/ VPS	3750 U PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			NA	NA	NA	NA	<u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • COMPOSIÇÃO • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS <u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • COMPOSIÇÃO • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • DIZERES LEGAIS 	VP/ VPS	750 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 5 ML