

**ONCASPAR<sup>®</sup>**  
**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 pegaspargase<sup>1</sup>.

### USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola fornece:

pegaspargase<sup>2</sup>.....3750 U<sup>3</sup>

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.

<sup>1</sup>Cada 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).

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

<sup>3</sup>Uma 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].

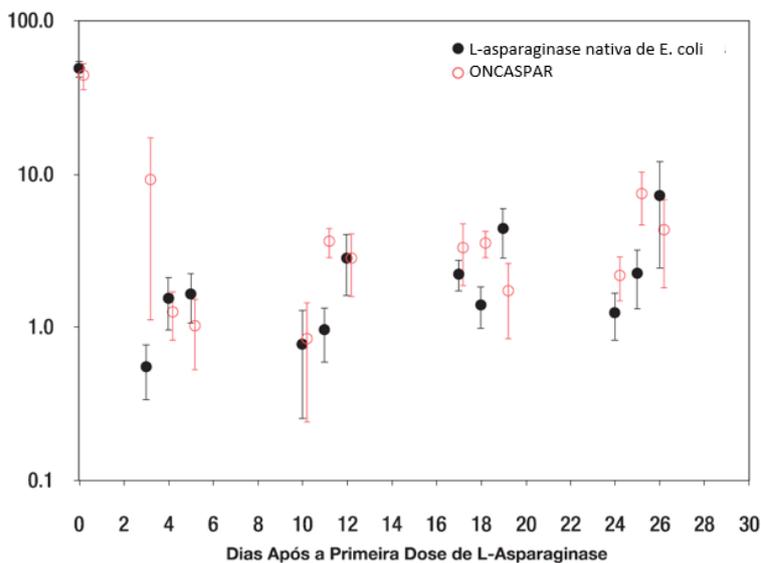
### Primeira linha em LLA Estudo CCG-1962

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)/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> por via intramuscular) foi administrado no Dia 3 da fase de indução de 4 semanas. A L-asparaginase nativa de *E. coli* (6000 U/m<sup>2</sup> 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)**

	<b>Oncaspar</b>	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 corticoesteroide qualquer contagem de leucócitos. Os pacientes não puderam receber quimioterapia citotóxica prévia, com a exceção de esteroides e citarabina por via intratecal. Foram neste estudo um total de 166 pacientes; 54 pacientes foram randomizados para o tratamento com 2.500 U/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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), 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> por via intravenosa. Os pacientes remanescentes foram tratados com 2.000 ou 2.500 U/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>), 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/ m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> e 0,169 L/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> durante a indução (N=47; Estudo AALL07P4)**

Parâmetros farmacocinéticos	Média aritmética (SD)
<b>C<sub>max</sub> (mU/mL)*</b>	1638 (459.1)
<b>T<sub>max</sub> (hr)*</b>	1.25 (1.08, 5.33)†
<b>ASC<sub>0-t</sub> (mU dia/mL)*</b>	14810 (3555)
<b>ASC<sub>0</sub>– (mU dia/mL)‡</b>	16570 (4810)
<b>t<sub>1/2</sub> (dia)‡</b>	5.33 (2.33)
<b>CL (L/dia)‡</b>	0.2152 (0.1214)
<b>V<sub>ss</sub> (L)‡</b>	1.95 (1.13)

\* N=47 sujeitos avaliáveis.

† Mediana (10<sup>o</sup>, 90<sup>o</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) ou de asparaginase nativa de *E. coli* (25.000 U/m<sup>2</sup>) ou de *Erwinia* (25.000 U/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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).

Recomenda-se pré-medicação dos pacientes 30-60 minutos antes da administração de ONCASPAR (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

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, hipofibrinogenemia e redução de antitrombina III 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.

Foi observada doença hepática veno-oclusiva (DVO), incluindo casos graves, com risco de vida e potencialmente fatais, em pacientes tratados com ONCASPAR em associação com quimioterapia padrão, inclusive durante a fase de indução da quimioterapia multifásica (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Os sinais e sintomas de DVO incluem rápido ganho de peso, retenção de líquidos com ascite, hepatomegalia, trombocitopenia e rápido aumento da bilirrubina. A identificação de fatores de risco como doença hepática pré-existente ou história de DVO é essencial para a sua prevenção. O reconhecimento imediato e o manejo adequado de DVO permanece indispensável. Os pacientes que apresentam esta condição devem ser tratados de acordo com a prática médica padrão.

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 necessário 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.

#### **Pré-medicação recomendada**

É recomendado pré-medicação os pacientes com paracetamol, um bloqueador do receptor H-1 (por exemplo, difenidramina) e um bloqueador do receptor H-2 (por exemplo, famotidina) 30-60 minutos antes da administração de ONCASPAR para diminuir o risco e a gravidade tanto da

infusão quanto das reações de hipersensibilidade (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **Pacientes pediátricos e adultos $\leq$ 21 anos**

A dose recomendada de ONCASPAR em pacientes com área de superfície corporal  $\geq 0,6$  m<sup>2</sup> e com idade  $\leq 21$  anos é de 2500 U de pegaspargase (equivalentes a 3,3 mL de ONCASPAR) / m<sup>2</sup> de área de superfície corporal a cada 14 dias. Crianças com área de superfície corporal  $< 0,6$  m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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**

ONCASPAR 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 ONCASPAR 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 ONCASPAR.
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.

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/m<sup>2</sup> administrado por via intravenosa como tratamento comparativo (estudos DFCI 11-001 e AALL07P4). Além disso, o perfil de segurança incluiu dados de outros estudos com ONCASPAR, como o estudo comparando a farmacocinética das formulações líquida e liofilizada ((CL2-95014-002) e sua extensão (CL2-95014-003)), e 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 calculada 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**

<b>Classe de sistema de órgãos padrão MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>
<b>Infecções e infestações</b>	Comuns: Infecções, sepse
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>	Muito comum: Neutropenia febril
	Comuns: Anemia, coagulopatia
	Desconhecida: Insuficiência da medula óssea
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	Muito comum: Hipersensibilidade, urticária, reação anafilática
	Desconhecido: Choque anafilático
<b>Metabolismo e distúrbios nutricionais</b>	Muito comum: Diminuição do apetite, hiperglicemia
	Comum: Hiperlipidemia, hipercolesterolemia
	Desconhecida: Cetoacidose diabética, hipoglicemia
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	Desconhecida: Estado de confusão
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Comum: Convulsão, neuropatia motora periférica, síncope
	Raros: Síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior
	Desconhecido: Sonolência, tremor*
<b>Vasculopatias</b>	Muito comum: Embolia**
	Comum: Trombose***
	Desconhecido: Acidente cerebrovascular, hemorragia, trombose do seio sagital superior
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	Comum: Hipóxia
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito comum: Pancreatite, diarreia, dor abdominal, náuseas
	Comum: Vômitos, estomatite, ascite
	Rara: Pancreatite necrosante, pancreatite hemorrágica
	Desconhecida: Pseudocisto pancreático, parotidite *
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	Comum: Hepatotxicidade, esteatose hepática
	Rara: Necrose hepática, icterícia, colestase, insuficiência hepática
	Desconhecida: doença veno-oclusiva (DVO)
<b>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito comum: Erupção cutânea
	Desconhecida: Necrólise epidérmica tóxica*
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos</b>	Comum: Dor nas extremidades
	Desconhecido: Osteonecrose (veja itens 5 e 6)
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	Desconhecida: Insuficiência renal aguda *

<b>Distúrbios gerais e reações no local da administração</b>	Desconhecida: Pirexia
<b>Exames de diagnóstico/investigacionais</b>	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, redução de antitrombina III, diminuição na contagem de neutrófilos
	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 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

\*\*\*\*Casos de contagem reduzida de neutrófilos e antitrombina III foram observados nos estudos CL2-95014-002 e CL2 95014 003.

#### 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 reações no 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.

Um rápido aumento de peso, retenção de líquidos com ascite, hepatomegalia, associados a um rápido aumento da bilirrubina sérica e trombocitopenia persistente podem indicar um risco de desenvolvimento de DVO grave, que se não for tratada pode ser fatal (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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 disfunção 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 14/08/2024.**