

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Oncaspar 750 U/ml pó para solução injetável ou para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 3.750 unidades (U)** de pegaspargase*.
Após a reconstituição, 1 ml de solução contém 750 U de pegaspargase (750 U/ml).

* A substância ativa é um conjugado covalente de L-asparaginase derivada de *Escherichia coli* com monometoxipolietilenoglicol

** Uma unidade é definida como a quantidade de enzima necessária para libertar 1 μmol de amónia por minuto a um pH de 7,3 e a 37 °C

A potência deste medicamento não deve ser comparada com a potência de outra proteína, peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica. Para mais informações, ver secção 5.1.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou para perfusão.
Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Oncaspar é indicado como um componente da terapêutica combinada antineoplásica na leucemia linfoblástica aguda (LLA) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos e em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Oncaspar deve ser prescrito e administrado por médicos e/ou profissionais de saúde experientes na utilização de medicamentos antineoplásicos. Deverá ser administrado apenas em contexto hospitalar onde esteja disponível equipamento de reanimação apropriado. Os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto ao aparecimento de reações adversas durante todo o período de administração (ver secção 4.4).

Posologia

Oncaspar é normalmente administrado no âmbito de protocolos de quimioterapia combinada com outros agentes antineoplásicos (ver também a secção 4.5).

Pré-medicação recomendada

Pré-medicação com paracetamol, um bloqueador do recetor H1 (p.e. difenidramina) e um bloqueador do recetor H2 (p.e. famotidina), 30-60 minutos antes da administração de Oncaspar para diminuir o risco e gravidade das reações de infusão e de hipersensibilidade (ver secção 4.4).

Doentes pediátricos e adultos ≤21 anos

A dose recomendada em doentes com uma área de superfície corporal (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ e que tenham ≤ 21 anos de idade é de 2.500 U de pegaspargase (equivalente a 3,3 ml de Oncaspar)/ m^2 da área de superfície corporal de 14 em 14 dias.

As crianças com uma área de superfície corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ devem receber 82,5 U de pegaspargase (equivalente a 0,1 ml de Oncaspar)/kg de peso corporal de 14 em 14 dias.

Adultos >21 anos

Salvo prescrição em contrário, a posologia recomendada em adultos com idade > 21 anos é de 2.000 U/ m^2 de pegaspargase (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar)/ m^2 de área de superfície corporal, de 14 em 14 dias.

O tratamento pode ser monitorizado com base na atividade mínima da asparaginase no soro medida antes da administração seguinte de pegaspargase. Se os valores da atividade da asparaginase não alcançarem os níveis alvo, poderá ponderar-se a alteração para uma preparação de asparaginase diferente (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso renal

Por ser uma proteína com um elevado peso molecular, a pegaspargase não é excretada por via renal, não sendo necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

Idosos

Os dados disponíveis relativos a doentes com mais de 65 anos de idade são limitados.

Modo de administração

Oncaspar pode ser administrado por injeção (IM) ou por perfusão (IV).

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

A perfusão intravenosa de Oncaspar é administrada geralmente durante um período de 1 a 2 horas em solução injetável de 100 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou solução de glucose a 5 %.

A solução diluída pode ser administrada juntamente com uma perfusão já em curso de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou glucose a 5 %. Não efetue a perfusão de outros medicamentos através da mesma linha intravenosa durante a administração de Oncaspar.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição deste medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave (bilirrubina > 3 vezes o limite superior dos valores normais; transaminases > 10 vezes o limite superior dos valores normais).

Historial de trombose grave com terapêutica prévia com L-asparaginase.

Historial de pancreatite, incluindo pancreatite relacionada com terapêutica prévia com L-asparaginase (ver secção 4.4).

Historial de acontecimentos hemorrágicos graves com terapêutica prévia com L-asparaginase (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados com clareza.

Anticorpos contra a asparaginase

A presença de anticorpos anti-asparaginase podem estar associados a níveis baixos de atividade da asparaginase devido à possível atividade neutralizante destes anticorpos. Nesses casos, deverá ponderar-se a alteração para uma preparação de asparaginase diferente.

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

Hipersensibilidade

Podem ocorrer, durante a terapêutica, reações de hipersensibilidade a pegaspargase (incluindo anafilaxia potencialmente fatal), incluindo em doentes com hipersensibilidade conhecida a formulações de asparaginase derivadas de *E. coli*. Outras reações de hipersensibilidade podem incluir angioedema, tumefação labial, tumefação ocular, eritema, diminuição da pressão arterial, broncospasmo, dispneia, prurido e erupção cutânea (ver secções 4.3 e 4.8).

Pré-medicação dos doentes 30-60 minutos antes da administração de Oncaspar (ver secção 4.2).

Como medida de precaução de rotina, o doente deve ser monitorizado durante uma hora após a administração; equipamento de reanimação e outras medidas apropriadas para o tratamento de anafilaxia devem estar disponíveis (adrenalina, oxigénio, esteróides para administração por via intravenosa, etc.). Oncaspar deve ser descontinuado em doentes com reações de hipersensibilidade graves (ver secções 4.3 e 4.8). Em função da gravidade dos sintomas, a administração de anti-histamínicos, corticosteróides e vasopressores poderá estar indicada como contramedida.

Efeitos pancreáticos

Foi notificada pancreatite, incluindo pancreatite hemorrágica e necrosante com consequências fatais, em doentes a receber Oncaspar (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas da pancreatite, a qual, se não for 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 monitorizados frequentemente para identificar sinais precoces de inflamação pancreática. A glicemia deve ser monitorizada, uma vez que pode ocorrer alteração da tolerância à glucose com o uso concomitante de Oncaspar com prednisona.

Coagulopatia

Podem ocorrer acontecimentos trombóticos graves, incluindo trombose do seio sagital, em doentes que estejam a receber pegaspargase (ver secção 4.8). Oncaspar deve ser descontinuado em doentes com acontecimentos trombóticos graves.

Pode ocorrer um aumento do tempo de protrombina (TP), um aumento do tempo de tromboplastina parcial (TTP), hipofibrinogenemia e diminuição de antitrombina III em doentes que estejam a receber pegaspargase. Os parâmetros de coagulação devem ser monitorizados na linha de base e periodicamente durante e após o tratamento, em particular quando são utilizados em simultâneo outros medicamentos com efeitos anticoagulantes (como ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não

esteroides (ver secção 4.5)), ou quando é administrado um regime de quimioterapia concomitante que inclui metotrexato, daunorrubicina, corticosteroides. Caso se verifique uma diminuição acentuada do fibrinogénio ou carência de antitrombina III (ATIII), ponderar a utilização da terapêutica de substituição adequada.

Osteonecrose

Na presença de glucocorticoides, a osteonecrose (necrose avascular) é uma possível complicação da hipercoagulabilidade observada em crianças e adolescentes, com uma incidência mais elevada no sexo feminino (ver secções 4.5 e 4.8). Portanto, é recomendada uma monitorização rigorosa em crianças e adolescentes em tratamento de forma a detetar 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 *guideline* padrão de tratamento da LLA e com os princípios dos cuidados de suporte.

Efeitos hepáticos

A terapêutica combinada com Oncaspar e medicamentos hepatotóxicos pode resultar em hepatotoxicidade grave.

É necessária prudência ao administrar Oncaspar em combinação com medicamentos hepatotóxicos, sobretudo perante um compromisso hepático pré-existente. Os doentes devem ser monitorizados no que diz respeito a alterações nos parâmetros da função hepática.

Poderá existir um aumento do risco de hepatotoxicidade em doentes com cromossoma Filadélfia positivo, nos quais o tratamento com inibidores da tirosinacina (p. ex., imatinib) é combinado com a terapêutica com L-asparaginase. Este fator deve ser tido em conta ao ponderar a utilização de Oncaspar nestas populações de doentes.

Foi observada doença veno-oclusiva hepática (DVO), incluindo casos graves, que colocam a vida em risco e potencialmente fatais, em doentes tratados com Oncaspar em associação com quimioterapia padrão, incluindo durante a fase de indução da quimioterapia multifásica (ver secção 4.8).

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 historial clínico de DVO é essencial para a sua prevenção. O reconhecimento imediato e o tratamento adequado da DVO continuam a ser imperativos. Os doentes que apresentam esta condição devem ser tratados de acordo com a prática médica padrão.

Devido ao risco de hiperbilirrubinemia, recomenda-se proceder à monitorização dos níveis de bilirrubina no início do tratamento e antes da administração de cada dose.

Efeitos no sistema nervoso central

A terapêutica combinada com Oncaspar pode resultar em toxicidade do sistema nervoso central. Foram notificados casos de encefalopatia (incluindo síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior) (ver secção 4.8).

Oncaspar pode causar sinais e sintomas no sistema nervoso central, manifestados como sonolência, confusão e convulsões. Os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto a estes sintomas, sobretudo se Oncaspar for utilizado em conjunto com fármacos neurotóxicos (p. ex., vincristina e metotrexato; ver secção 4.5).

Mielossupressão

A pegaspargase pode causar mielossupressão, direta ou indiretamente (através da alteração dos efeitos mielossupressores de outros agentes, tais como o metotrexato ou 6-mercaptopurina). Por este motivo, a utilização de Oncaspar pode aumentar o risco de infeções.

A diminuição do número de linfoblastos em circulação é frequentemente muito marcada, sendo observada com frequência contagem de leucócitos normal ou demasiado baixa nos primeiros dias após o início da terapêutica. Tal pode estar associado a um aumento marcado do nível de ácido úrico sérico. É possível que se desenvolva nefropatia úrica. Para monitorizar o efeito terapêutico, é necessário monitorizar de perto o hemograma periférico e a medula óssea do doente.

Hiperamonemia

A asparaginase facilita a conversão rápida da asparagina e da glutamina em ácido aspártico e ácido glutâmico, sendo produzida amónia em ambas as reações (ver secção 5.1). Por este motivo, a administração intravenosa de asparaginase pode resultar num aumento acentuado dos níveis séricos de amónia após a administração.

Os sintomas de hiperamonemia são frequentemente transitórios e podem incluir: náuseas, vômitos, cefaleia, tonturas e erupção cutânea. Em casos graves, pode ocorrer o desenvolvimento de encefalopatia, com ou sem compromisso hepático, sobretudo em adultos de maior idade, a qual pode ser fatal ou potencialmente fatal. Se existirem sintomas de hiperamonemia, os níveis de amónia devem ser monitorizados atentamente.

Contraceção

Terá de ser utilizado um método de contraceção não oral eficaz durante o tratamento com Oncaspar e durante pelo menos 6 meses após a descontinuação do tratamento com Oncaspar. Uma vez que não é possível excluir-se uma interação indireta entre os contraceptivos orais e a pegaspargase, a utilização de contraceção oral não é considerada um método de contraceção aceitável (ver secções 4.5 e 4.6).

Teor de sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A diminuição nas 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 perturbar 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 antagónica.

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. Por sua vez, tal pode promover a tendência para hemorragias e/ou trombose. Por esse motivo, é necessária prudência ao administrar concomitantemente anticoagulantes, como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, ou quando é administrado um regime de quimioterapia concomitante que inclui metotrexato, daunorrubicina, corticosteroides.

Quando glucocorticoides (por exemplo, prednisona) e pegaspargase são administrados em simultâneo, as alterações nos parâmetros de coagulação (por exemplo, queda do fibrinogénio e carência de antitrombina III, ATIII) podem ser mais acentuadas.

A pegaspargase pode aumentar o risco de osteonecrose induzida por glucocorticoides em crianças e adolescentes quando ambos os tratamentos são administrados em simultâneo, com uma incidência mais elevada no sexo feminino, através de um potencial aumento da exposição à dexametasona. (ver secções 4.4 e 4.8).

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. Por conseguinte, vincristina deverá ser administrada pelo menos 12 horas antes da administração de Oncaspar, a fim de minimizar a toxicidade.

Não é possível por de parte uma interação indireta entre pegaspargase e contraceptivos orais, devido ao carácter hepatotóxico de pegaspargase, que pode comprometer a depuração hepática dos contraceptivos orais. Por conseguinte, não se recomenda a utilização concomitante de Oncaspar com contraceptivos orais. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método alternativo à contraceção oral (ver secções 4.4 e 4.6).

A vacinação simultânea com vacinas vivas pode aumentar o risco de infeções graves atribuível à atividade imunossupressora da pegaspargase à presença da doença subjacente e à quimioterapia de combinação (ver secção 4.4). A vacinação com vacinas vivas deve, por isso, ser administrada pelo menos 3 meses após o fim de todo o tratamento antileucémico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Homens e mulheres devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 6 meses após a descontinuação do tratamento com Oncaspar. Uma vez que não é possível excluir-se uma interação indireta entre os contraceptivos orais e a pegaspargase, os contraceptivos orais não são considerados suficientemente seguros nesta situação clínica. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método alternativo à contraceção oral (ver secções 4.4 e 4.5).

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 (ver secção 5.3). 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.

Amamentação

Desconhece-se se pegaspargase é excretada no leite materno. Com base nas suas propriedades farmacológicas, não é possível excluir riscos para os recém-nascidos/bebés 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.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Oncaspar tem uma influência significativa na capacidade para conduzir e utilizar máquinas. As seguintes reações adversas foram notificadas em doentes tratados com Oncaspar em conjunto com outros medicamentos de quimioterapia: sonolência, confusão, tonturas, síncope, convulsão. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem operar máquinas enquanto estiverem a utilizar Oncaspar caso tenham estas ou outras reações adversas que possam comprometer a sua capacidade para conduzir ou operar máquinas (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas na presente secção derivam dos dados de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização de Oncaspar em doentes com LLA. O perfil de segurança baseia-se em estudos aleatorizados, controlados, prospetivos, multicêntricos e sem ocultação que utilizaram a administração intravenosa de 2500 U/m² de Oncaspar como um tratamento comparativo (estudos DFCI 11-001 e AALL07P4). Adicionalmente, o perfil de segurança incluiu dados de outros estudos sobre Oncaspar, tais como o estudo que compara a farmacocinética das formulações líquidas e liofilizadas de pegaspargase (CL2-95014-002), o seu estudo *roll over* (CL2-95014-003) e estudos que utilizaram a via intramuscular para a administração (estudos CCG-1962 e CCG-1991) também foram considerados na determinação do perfil de segurança (ver secção 5.1 para os estudos CCG-1962 e CCG-1991).

As reações adversas mais frequentes com Oncaspar (observadas em pelo menos 2 estudos com uma frequência >10%) incluíram: alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada, bilirrubinemia aumentada, tempo parcial de tromboplastina activado 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 uma frequência >5% incluíram: alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada, bilirrubinemia aumentada, neutropenia febril, hiperglicemia, lipase aumentada e pancreatite.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas e as respetivas frequências são apresentadas na Tabela 1. As frequências são definidas pela convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas notificadas com a terapêutica com Oncaspar

Classe de sistemas de órgãos da norma MedDRA	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes: Infeções, sepsia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes: Neutropenia febril
	Frequentes: Anemia, coagulopatia
	Desconhecido: Insuficiência da medula óssea
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes: Hipersensibilidade, urticária, reação anafilática
	Desconhecido: Choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes: Apetite diminuído, hiperglicemia
	Frequentes: Hiperlipidemia, hipercolesterolemia
	Desconhecido: Cetoacidose diabética, hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Desconhecido: Estado confusional
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: Convulsão, neuropatia motora periférica, síncope
	Raros: Síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior
	Desconhecido: Sonolência, tremor*
Vasculopatias	Muito frequentes: Embolia**
	Frequentes: Trombose***
	Desconhecido: Acidente cerebrovascular, hemorragia, trombose do seio sagital superior
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes: Hipoxia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes: Pancreatite, diarreia, dor abdominal, náuseas
	Frequentes: Vômito, estomatite, ascite
	Raros: Pancreatite necrosante, pancreatite hemorrágica
	Desconhecido: Pseudoquisto pancreático, parotidite*
Afeções hepatobiliares	Frequentes: Hepatotxicidade, fígado gordo
	Raros: Necrose hepática, icterícia, colestase, insuficiência hepática
	Desconhecido: Doença veno-oclusiva
	Muito frequentes: Erupção cutânea

Classe de sistemas de órgãos da norma MedDRA	Reação adversa
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido: Necrólise epidérmica tóxica*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: Dor nas extremidades
	Desconhecido: Osteonecrose (ver secções 4.4 e 4.5)
Doenças renais e urinárias	Desconhecido: Insuficiência renal aguda*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecido: Pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes: Peso diminuído, hipoalbuminemia, alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada, hipertrigliceridemia, fibrinogenemia diminuída, lipase aumentada, amilase aumentada, tempo parcial de tromboplastina activado prolongado, bilirrubinemia aumentada, diminuição da antitrombina III****, número de neutrófilos diminuído ****,
	Frequentes: Tempo de protrombina prolongado, relação normalizada internacional aumentada, hipocaliemia, colesterolemia aumentada, hipofibrinogenemia, gama-glutamilttransferase aumentada
	Desconhecido: Ureia no sangue aumentada, anticorpos antipegaspargase, número de plaquetas diminuído, hiperamonemia

*Reações adversas observadas com outras asparaginases da classe

**Foram observados casos de embolia pulmonar, trombose venosa, flebotrombose dos membros e tromboflebite superficial no estudo DFCI 11-001

***Legenda: trombose do SNC

**** Casos de diminuição de antitrombina III e do número de neutrófilos foram observados nos estudos CL2-95014-002 e CL2-95014-003

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas seguintes foram observadas em associação à terapêutica com asparaginase. Apesar de não terem sido especificamente associadas à utilização de pegaspargase, podem ocorrer durante a utilização de Oncaspar:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Oncaspar pode causar mielossupressão ligeira a moderada, podendo ser afetadas as três linhas de células sanguíneas.

Cerca de metade das hemorragias e tromboses graves afetam vasos cerebrais e podem provocar AVC, convulsão, cefaleia ou perda de consciência.

Doenças do sistema nervoso

Oncaspar pode causar disfunções do sistema nervoso central manifestadas como convulsões e, menos frequentemente, estado confusional e sonolência (ligeiro compromisso da consciência).

Em casos raros, pode ocorrer uma síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior (SLRP).

Em casos muito raros, foi descrito um ligeiro tremor dos dedos.

Doenças gastrointestinais

Cerca de metade dos doentes desenvolve reações gastrointestinais ligeiras a moderadas, como perda de apetite, náuseas, vômitos, câibras abdominais, diarreia e perda de peso.

A ocorrência de pancreatite aguda é comum. Houve notificações isoladas de formação de pseudo-quistos (até quatro meses após o último tratamento).

Raramente, ocorre pancreatite hemorrágica ou necrosante. Foi descrito um caso de pancreatite com parotidite aguda simultânea no tratamento com L-asparaginase. Foram notificados casos únicos de pancreatite hemorrágica ou necrosante com consequências fatais.

A amilase sérica pode aumentar durante e após a conclusão da terapêutica com Oncaspar.

Doenças renais e urinárias

Em casos raros, é possível que se desenvolva insuficiência renal aguda durante o tratamento com regimes que contenham L-asparaginase.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Podem manifestar-se reações alérgicas na pele. Foi descrito um caso de necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) em associação a L-asparaginase.

Doenças endócrinas

São frequentemente observadas alterações na função endócrina do pâncreas, que se manifestam sobretudo na forma de um metabolismo anormal da glucose. Foram descritas cetoacidose diabética e hiperglicemia hiperosmolar, que geralmente respondem à administração de insulina.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Foi observada uma alteração dos níveis séricos de lípidos, e as alterações nos valores séricos dos lípidos, na maioria dos casos sem sintomas clínicos, são muito frequentes.

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pode ocorrer prurixia após a injeção, que normalmente desaparece espontaneamente.

Doenças do sistema imunitário

Foram detetados anticorpos específicos para a pegaspargase; foram, pouco frequentemente, associados a reações de hipersensibilidade. Foram também registados anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia clínica.

Reações de hipersensibilidade ao Oncaspar, incluindo anafilaxia potencialmente fatal, angioedema, tumefação labial, tumefação ocular, eritema, diminuição da pressão arterial, broncospasmos, dispneia, prurido e erupção cutânea, podem ocorrer durante o tratamento (ver secções 4.3 e 4.4).

Afeções hepatobiliares

São frequentes as alterações dos parâmetros hepáticos. É frequente observar um aumento, independente da dose, das transaminases séricas e da bilirrubina sérica.

Um rápido ganho 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 (ver secção 4.4).

Observa-se fígado gordo muito frequentemente. Houve notificações raras de colestase, icterícia, necrose hepática e insuficiência hepática com consequências fatais.

O compromisso da síntese proteica pode levar a uma diminuição das proteínas no soro. Verifica-se uma diminuição, independente da dose, da albumina sérica na maioria dos doentes durante o tratamento.

Os tipos de reações adversas de Oncaspar são semelhantes aos observados para a L-asparaginase não peguilada nativa (por exemplo, asparaginase de *E. coli* nativa).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através diretamente ao INFARMED através dos seguintes contactos:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação de L-asparaginase é a clivagem enzimática do aminoácido L-asparagina em ácido aspártico e amónia. A depleção de L-asparagina no sangue resulta na inibição da síntese proteica, da síntese do ADN e da síntese do ARN, sobretudo em blastos leucémicos que não são capazes de sintetizar a L-asparagina, sofrendo apoptose.

As células normais, por outro lado, são capazes de sintetizar a L-asparagina e são, por isso, menos afetadas pela sua rápida depleção durante o tratamento com a enzima L-asparaginase. A peguilação não altera as propriedades enzimáticas da L-asparaginase, mas influencia a farmacocinética e a imunogenicidade da enzima.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito antileucémico 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 doentes pediátricos recentemente diagnosticados com LLA com risco normal, que receberam três doses intramusculares de Oncaspar (2.500 unidades/m² SC), uma durante a fase de indução e duas durante as fases de tratamento de intensificação tardia. Foi evidente uma redução na concentração de asparagina sérica ao 4.º dia após a primeira dose de Indução, tendo alcançado um nadir 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 SC 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 indetetáveis até ao 18.º após a dose.

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

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de Oncaspar foram avaliadas com base em três ensaios clínicos que utilizaram Oncaspar solução injetável ou para perfusão na primeira linha de tratamento de LLA: o Estudo CCG-1962 em doentes com LLA de risco normal; o Estudo AALL07P4 em doentes com LLA de alto risco; o Estudo DFCI 11-001 incluiu doentes com LLA de risco normal e risco alto.

A eficácia de Oncaspar na LLA em doentes com doença recidivante/refratária e com historial de reação alérgica prévia a L-asparaginase de *E. coli* nativa baseou-se num grupo de 94 doentes de seis estudos abertos [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 e ASP-001C/003C].

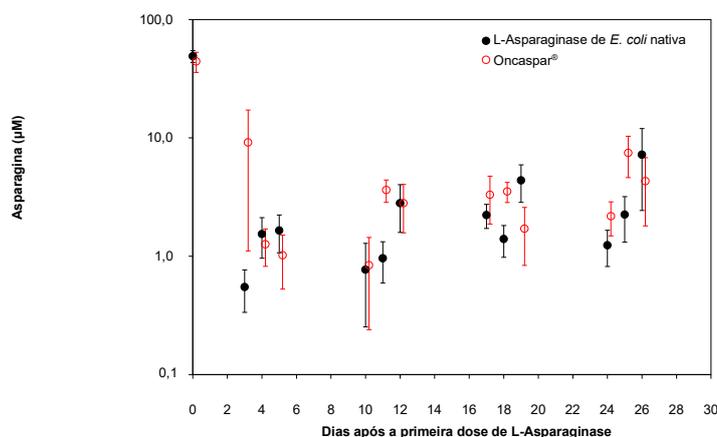
Primeira linha (doentes com LLA sem hipersensibilidade a L-asparaginase de *E. coli* nativa)

A segurança e a eficácia de Oncaspar foram avaliadas num estudo aberto, multicêntrico, aleatorizado e controlado ativamente (Estudo CCG-1962). Neste estudo, 118 doentes pediátricos de idades entre 1 e 9 anos com LLA de risco normal não tratada previamente foram aleatorizados 1:1 para tratamento com Oncaspar ou com L-asparaginase de *E. coli* nativa no âmbito de uma terapêutica combinada. Oncaspar foi administrado por via intramuscular a uma dose de 2.500 unidades/m² SC no dia 3 da fase de indução de 4 semanas e no dia 3 de cada uma das duas fases de intensificação tardia de 8 semanas. A L-asparaginase de *E. coli* nativa foi administrada por via intramuscular a uma dose de 6.000 unidades/m² SC três vezes por semana para um total de 9 doses durante a fase de indução e para um total de 6 doses durante cada fase de intensificação tardia.

A determinação primária da eficácia baseou-se na demonstração de depleção semelhante de asparagina (magnitude e duração) nos braços de tratamento com Oncaspar e com L-asparaginase de *E. coli* nativa. O objetivo especificado no protocolo era o de alcançar a depleção da asparaginase para uma concentração sérica de ≤1 µM. A percentagem de doentes com este nível de depleção foi semelhante entre os 2 braços do estudo durante as 3 fases de tratamento nos momentos especificados no protocolo.

Em todas as fases de tratamento, as concentrações de asparagina sérica diminuíram no espaço de 4 dias a contar da primeira dose de asparaginase na fase de tratamento e mantiveram-se baixas durante aproximadamente 3 semanas, tanto no braço de tratamento com Oncaspar como com L-asparaginase de *E. coli* nativa. As concentrações de asparagina sérica durante a fase de indução são apresentadas na Figura 1. Os padrões de depleção da asparagina sérica nas duas fases de intensificação tardia são semelhantes ao padrão da depleção da asparagina sérica na fase de indução.

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



Nota: Oncaspar (2.500 unidades/m² SC por via intramuscular) foi administrado no dia 3 da fase de indução de 4 semanas. L-asparaginase de *E. coli* nativa (6.000 unidades/m² SC por via intramuscular) foi administrada 3 vezes por semana para 9 doses durante a fase de indução.

As concentrações de asparagina no LCR foram determinadas em 50 doentes durante a fase de indução. A asparagina no LCR diminuiu de uma concentração mediana pré-tratamento de 3,1 µM para 1,7 µM ao dia 4 \pm 1 e 1,5 µM 25 \pm 1 dias após a administração de Oncaspar. Estas conclusões foram semelhantes às observadas no braço de tratamento com L-asparaginase de *E. coli* nativa.

A sobrevivência livre de eventos (EFS – Event-Free Survival) para os braços de tratamento com Oncaspar e com L-asparaginase de *E. coli* nativa encontra-se resumida na Tabela 2. O Estudo CCG-1962 não foi concebido tendo em vista a avaliação de diferenças nas taxas de EFS.

Tabela 2: Taxa de sobrevivência livre de eventos aos 3, 5 e 7 anos (Estudo CCG-1962)

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

No Estudo CCG-1962, as reações adversas mais comuns foram infeções, incluindo duas infeções potencialmente fatais (1 doente 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 doentes 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).

Foi realizado um estudo-piloto para doentes recentemente diagnosticados de idades compreendidas entre 1 e <31 anos com LLA de precursores B de alto risco (Estudo AALL07P4). Tratou-se de um estudo sem ocultação, controlado e aleatorizado de comparação entre um medicamento de asparaginase peguilada investigacional e Oncaspar como um componente de quimioterapia combinada na primeira linha de tratamento da LLA. Os critérios relativos aos leucócitos eram: a) Idade 1-10 anos: leucócitos \geq 50.000/ μ l; b) Idade 10-30 anos: qualquer contagem de leucócitos; c) Esteroidoterapia prévia: qualquer contagem de leucócitos. Os doentes não puderam receber quimioterapia citotóxica prévia, com a exceção de esteroides e citarabina por via intratecal. Foram inscritos neste estudo um total de 166 doentes; 54 doentes foram aleatorizados para o tratamento com 2.500 U/m² SC de

Oncaspar e 111 doentes foram aleatorizados para um outro medicamento de asparaginase peguilada investigacional. Oncaspar foi administrado por via intravenosa a uma dose de 2.500 unidades/m² SC durante as fases de indução, consolidação, intensificação tardia e manutenção interina em doentes com LLA de alto risco a receber terapêutica Berlin-Frankfurt-Munster aumentada. A percentagem de doentes no braço de tratamento com Oncaspar com doença residual mínima (MRD – Minimal Residual Disease) avaliável de estado negativo (<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 sobrevivência global (OS – Overall Survival) 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%], respetivamente. No geral, no grupo a receber Oncaspar, a frequência da hipersensibilidade de todos os graus 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%.

O Estudo DFCI 11-001, realizado pelo Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), é um estudo em curso, controlado ativamente, aleatorizado e multicêntrico de um medicamento de asparaginase peguilada investigacional para via intravenosa *comparado* com Oncaspar, em crianças e adolescentes com idades entre 1 e <22 anos e diagnóstico recente de LLA, tratada com o *backbone* terapêutico do consórcio de LLA da DFCI. No total, foram aleatorizados 239 doentes, 237 dos quais foram tratados com um fármaco do estudo (146 do sexo masculino e 91 do sexo feminino). Destes últimos, 119 doentes (115 com um diagnóstico de LLA) foram tratados com Oncaspar 2500 U/m². O tratamento foi administrado durante a Indução (Dia 7) e, subsequentemente, de 2 em 2 semanas até um total de 30 semanas de terapêutica pós-Indução. A aleatorização dos doentes foi estratificada com base no grupo de risco (risco normal/alto/muito alto), incluindo LLA de células B e de células T. A percentagem de doentes no braço de Oncaspar com MRD avaliável baixa no final da indução (<0,001 de doença detetável) no Dia 32 foi de 87,9% (80/91). A EFS após 1 ano foi de 98,0 [IC 95% 92,3; 99,5]; a OS após 1 ano foi de 100 [IC 95% 100; 100] neste estudo.

Doentes com LLA com hipersensibilidade a L-asparaginase de *E. coli* nativa

Seis estudos abertos avaliaram Oncaspar em doenças hematológicas recidivantes/refratárias. Nestes estudos, foram expostos a Oncaspar 94 doentes com diagnóstico de LLA com historial de reação alérgica prévia a L-asparaginase de *E. coli* nativa. Um doente recebeu doses de Oncaspar de 250 e 500 unidades/m² SC por via intravenosa. Os restantes doentes foram tratados com 2.000 ou 2.500 u/m² SC administrado por via intramuscular ou intravenosa. Os doentes receberam Oncaspar como agente único ou em combinação com quimioterapia combinada. No geral, de cinco estudos analisados baseados em 65 doentes com LLA expostos a Oncaspar utilizando a resposta terapêutica mais elevada possível durante todo o estudo, foi observada remissão completa em 30 doentes (46%), remissão parcial em 7 doentes (11%) e melhoria hematológica em 1 doente (2%). No outro estudo, com 29 doentes com LLA com hipersensibilidade expostos a Oncaspar, 11 doentes foram avaliados no que diz respeito à resposta durante a fase de indução. Destes, 3 doentes (27%) alcançaram a remissão completa, 1 doente (9%) teve remissão parcial, 1 doente (9%) registou uma melhoria hematológica e 2 doentes (18%) registaram 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 doentes, sendo que 17 doentes (89%) alcançaram a remissão completa e 1 doente (5%) registou eficácia terapêutica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de Oncaspar basearam-se na atividade da asparaginase, medida por um estudo enzimático após a administração intramuscular (CCG-1962) e intravenosa (AALL07P4, DFCI 11-001).

No Estudo CCG-1962, a atividade média da asparaginase atingiu o valor máximo de 1 U/ml no Dia 5 após a injeção. A semivida média após a absorção a partir do local de injeção foi de 1,7 dias e a semivida de eliminação foi de 5,5 dias. O volume de distribuição no estado de equilíbrio e a depuração foram calculados com os valores de 1,86 l/m² e 0,169 l/m² por dia, respetivamente.

No Estudo AALL07P4, os parâmetros da farmacocinética após uma dose individual intravenosa de 2.500 U/m² durante a Indução foram calculados através de uma análise não compartimentalizada da

farmacocinética em amostras sequenciais de plasma, estando indicados na Tabela 3 (ver secção 5.1). A $C_{máx}$ e AUC de Oncaspar apresentaram-se tendencialmente inferiores em indivíduos do sexo masculino, indivíduos com IMC maior e indivíduos com >10 anos de idade. Durante a Indução, após uma dose individual intravenosa de Oncaspar 2.500 U/m², a atividade da asparaginase $\geq 0,1$ U/ml foi mantida durante um período até 18 dias após a dose em 95,3% dos indivíduos.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos após uma dose individual intravenosa de Oncaspar 2.500 U/m² SC durante a indução (N=47; Estudo AALL07P4)

Parâmetros farmacocinéticos	Média aritmética (DP)
$C_{máx}$ (mU/ml)*	1.638 (459,1)
$T_{máx}$ (h)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mUOdia/ml)*	14.810 (3.555)
AUC _{0-∞} (mUOdia/ml) [‡]	16.570 (4.810)
$t_{1/2}$ (dia) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/dia) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 indivíduos avaliáveis.

[†] Mediana (10.º e 90.º percentis).

[‡] N= 46 indivíduos avaliáveis.

No Estudo DFCI 11-001, as avaliações da atividade da asparaginase foram realizadas após uma dose individual intravenosa de Oncaspar 2.500 U/m² SC durante a Indução e, subsequentemente, de duas em duas semanas pós-Indução (ver secção 5.1). Durante a Indução, manteve-se uma atividade da asparaginase plasmática $\geq 0,1$ U/ml em 93,5% dos indivíduos, 18 dias após a administração. Durante a fase pós-Indução, foi mantido um nadir (nível mínimo) da atividade da asparaginase acima de 0,4 U/ml em 100% dos indivíduos a partir da Semana 7 e até à Semana 25. Estes resultados indicam que, quando Oncaspar 2.500 U/m² SC é administrado como uma dose individual e repetida de duas em duas semanas, a atividade da asparaginase clinicamente relevante é mantida ao longo de todo o intervalo entre doses (ou seja, duas semanas).

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

Os doentes com LLA com várias recidivas foram tratados com Oncaspar ou com asparaginase de *E. coli* nativa no âmbito de uma terapêutica de indução. Oncaspar foi administrado a uma dose de 2.500 U/m² SC por via intramuscular nos dias 1 e 15 da fase de indução. A semivida média plasmática de Oncaspar foi de 8 dias em doentes sem hipersensibilidade (AUC 10,35 U/ml/dia) e de 2,7 dias em doentes com hipersensibilidade (AUC 3,52 U/ml/dia).

Populações específicas

Os estudos controlados não foram concebidos para avaliar formalmente a farmacocinética de Oncaspar em populações específicas. Uma avaliação da farmacocinética da população de Oncaspar, com base nos dados obtidos dos Estudos AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV) e CCG-1962 (IM), identificou que a depuração (linear e saturável) aumentou aproximadamente proporcionalmente à SC e o volume de distribuição aumentou ligeiramente mais proporcionalmente à SC. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nas características farmacocinéticas entre indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino nesta análise

O impacto do compromisso hepático e renal 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 doentes com compromisso 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 doentes idosos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A comparabilidade não clínica da farmacocinética/farmacodinâmica entre as duas formas farmacêuticas de Oncaspar, solução injetável ou para perfusão e pó para solução, 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 para perfusão.

Toxicidade aguda

Apenas doses muito elevadas de pegaspargase administradas a ratinhos por via intraperitoneal (i.p.) como dose única (25.000 – 100.000 U/kg de peso corporal) causaram a morte de 14% de todos os ratinhos tratados. Foi observada hepatotoxicidade ligeira 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.

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 de controlo.

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

Foi observada uma supressão temporária de ganho de peso corporal e uma 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 glutamicopirúvica sérica aumentada em um de quatro cães.

Imunogenicidade

Não foi detetada qualquer resposta imunogénica num estudo de 12 semanas em ratinhos em que foi administrada pegaspargase semanalmente a uma dose de 10,5 U/ratinho 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 teratogénico em ratos tratados entre o dia 6 e o dia 15 de gestação com um nível sem efeito observado (NOEL) para efeitos teratogénicos 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 congénitas: não foi determinado NOEL. Foram observadas malformações múltiplas e efeitos embrioletais 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 realizados estudos ou exames de carcinogenicidade a longo prazo sobre o efeito da pegaspargase na fertilidade em animais.

A pegaspargase não foi classificada como mutagénica no teste de Ames utilizando estirpes de *Salmonella typhimurium*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico hepta-hidratado
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Cloreto de sódio
Sacarose
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco fechado:
3 anos.

Solução reconstituída

A estabilidade química e física durante a utilização foram demonstradas durante 24 horas a uma temperatura inferior a 25 °C. De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as durações e condições de conservação durante a utilização são responsabilidade do utilizador.

Solução diluída

A estabilidade química e física durante a utilização foram demonstradas durante 48 horas a uma temperatura entre 2°C – 8°C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as durações de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são responsabilidade do utilizador e tipicamente não serão superiores a 24 horas a 2°C – 8°C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.

Para informações acerca das condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis em vidro *flint* do tipo I com rolha em elastómero de clorobutilo, encapsulado com selo de 20 mm de abertura fácil em alumínio, contendo 3.750 U de pegaspargase.

Embalagem de 1 unidade.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento pode causar irritação por contacto. O pó tem, por isso, de ser manuseado e administrado com especial cuidado. A inalação do vapor e o contacto com a pele e as membranas mucosas, sobretudo com os olhos, devem ser evitados; se o medicamento entrar em contacto com os olhos, pele ou membranas mucosas, lavar imediatamente com água abundante durante, pelo menos, 15 minutos.

Oncaspar destina-se a ser administrado por via intravenosa ou intramuscular após a reconstituição do medicamento. O pó deve ser reconstituído com 5,2 ml de água para preparações injetáveis antes da administração (ver secção 4.2).

Instruções de manuseamento

1. A equipa deve ter formação sobre o manuseamento e transferência do medicamento (as funcionárias grávidas devem ser excluídas de trabalhar com este medicamento).
2. Deve utilizar-se técnica asséptica.
3. Devem ser seguidos os procedimentos para manuseamento correto de agentes antineoplásicos.
4. A utilização de luvas descartáveis e vestuário de proteção é recomendada para o manuseamento 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.

Reconstituição

1. São injetados 5,2 ml de água para preparações injetáveis no frasco para injetáveis, utilizando uma seringa e agulha de calibre 21.
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 se tenham formado 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.

Administração

1. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados antes da administração para detetar 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.
Para a injeção intramuscular, o volume não deve exceder 2 ml em crianças e adolescentes e 3 ml em adultos.
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 glucose a 5 %.
A solução diluída pode ser administrada ao longo de 1 a 2 horas juntamente com uma perfusão já em curso de cloreto de sódio a 9 mg/ml ou glucose a 5 %. Não efetue a perfusão de outros medicamentos através da mesma linha intravenosa durante a administração de Oncaspar (ver secção 4.2).
Após a diluição, a solução deve ser utilizada imediatamente. Se não for possível utilizar imediatamente, a solução diluída pode ser conservada a 2°C – 8°C durante 48 horas, no máximo (ver secção 6.3).

Eliminação

Oncaspar destina-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1070/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2016

Data da última renovação: 20 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.