

ONCASPAR[®]
pegaspargase

SOLUÇÃO INJETÁVEL

FRASCO AMPOLA - 750 U/ML

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ONCASPAR®
pegaspargase

APRESENTAÇÕES

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

Solução injetável.

VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém:

pegaspargase*750 U**
Excipientes q.s.p.1 mL

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

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

• Histórico de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia ao ONCASPAR ou outros excipientes (veja o item 7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?);

- Histórico de trombose grave com terapia prévia com L-asparaginase (veja o item 7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?);
- Histórico de pancreatite, incluindo pancreatite relacionada com terapia prévia com L-asparaginase (veja o item 7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?);
- Histórico de eventos hemorrágicos graves com terapia prévia com L-asparaginase (veja o item 7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?);
- Insuficiência hepática grave (veja o item 7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?);

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Anafilaxia e reações de hipersensibilidade graves

Anafilaxia e reações graves de hipersensibilidade podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. O risco de reação de hipersensibilidade grave é maior em pacientes com hipersensibilidade conhecida às formulações de L-asparaginase derivada de *E. coli*.

Outras reações de hipersensibilidade podem incluir angioedema, inchaço nos lábios, inchaço nos olhos, eritema, diminuição da pressão arterial, broncoespasmo, dispneia, prurido e erupção cutânea (*rash*).

Trombose

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

Pancreatite

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

Intolerância à glicose

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

Coagulopatia

Aumento do tempo de protrombina, aumento do tempo de tromboplastina parcial e hipofibrinogenemia.

podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Monitorar os parâmetros de coagulação no período basal e periodicamente durante e após o tratamento.

Osteonecrose

Um efeito colateral chamado osteonecrose (lesão óssea) foi relatado no cenário pós-comercialização em crianças e adolescentes recebendo ONCASPAR (maior incidência observada em meninas), quando tomado concomitantemente com glicocorticoides (por exemplo, dexametasona).

Hepatotoxicidade e função hepática anormal

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

Efeito no Sistema Nervoso Central

A terapia combinada com ONCASPAR pode resultar em toxicidade no sistema nervoso central. Casos de encefalopatia (incluindo a síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível) foram reportados com o uso da asparaginase.

ONCASPAR pode causar sinais e sintomas no sistema nervoso central, que podem se manifestar como sonolência, confusão, convulsões.

Mielossupressão

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

Hiperamonemia

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

Os sintomas de hiperamonemia são geralmente transitórios e podem incluir: náusea, vômito, dor de cabeça, tontura e erupção cutânea. Em casos graves, pode ocorrer encefalopatia com ou sem comprometimento hepático, especialmente em adultos mais velhos, nos quais pode representar risco à vida ou ser fatal. Se surgirem sintomas de hiperamonemia, monitore os níveis de amônia.

Gestação

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

O risco estimado de defeitos congênitos maiores e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Uma revisão dos dados disponíveis sugere que, na população geral dos Estados Unidos, a prevalência de defeitos congênitos é de 2-4% e a prevalência de aborto espontâneo é de 15-20%, independente da exposição ao medicamento.

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

Categoria “D” de risco na gravidez.

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

Lactação

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Potencial reprodutivo de homens e mulheres

Contraceção

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

Uso pediátrico

Vide RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso geriátrico

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

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

ONCASPAR pode exercer influência importante na capacidade de dirigir e operar máquinas. As seguintes reações adversas foram reportadas em pacientes tratados com ONCASPAR em associação com outros medicamentos quimioterápicos: sonolência, confusão, tontura, síncope e convulsões. Não dirigir ou operar máquinas enquanto receber ONCASPAR se apresentar essas ou outras reações adversas que possam comprometer a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Outros medicamentos e ONCASPAR

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos. Isto é importante porque ONCASPAR pode aumentar os efeitos secundários de outros medicamentos através do seu efeito no fígado, que desempenha um papel importante na remoção de medicamentos do organismo. Além disso, é especialmente importante informar o seu médico se você também estiver usando algum dos seguintes medicamentos:

- imunização com vacinas vivas no prazo de três meses após a conclusão do tratamento da leucemia. Isso aumentará o risco de infecções graves.

- vincristina, outro medicamento contra o câncer. Se usado ao mesmo tempo que ONCASPAR , há um risco aumentado de efeitos colaterais ou reações alérgicas.
- medicamentos que reduzem a capacidade de coagulação do sangue, como anticoagulantes (por exemplo, cumarina/varfarina e heparina), dipiridamol, ácido acetilsalicílico ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (como ibuprofeno ou naproxeno). Se usado ao mesmo tempo que ONCASPAR , há um risco maior de distúrbios hemorrágicos.
- medicamentos que requerem a divisão celular para o seu efeito, por exemplo, o metotrexato (um medicamento utilizado para o tratamento do câncer e da artrite) pode diminuir o seu efeito.
- prednisona, um medicamento esteroide. Se usado ao mesmo tempo que ONCASPAR , os efeitos sobre a capacidade de coagulação do seu sangue aumentam.
- Glicocorticoides quando tomados ao mesmo tempo como parte do tratamento recomendado para a leucemia. ONCASPAR pode aumentar o risco de osteonecrose (lesão óssea) induzida por esteroides em crianças e adolescentes, com maior incidência observada em meninas. Portanto, se sentir qualquer nova dor óssea (ou seja, dor nos quadris, joelho ou costas), informe o seu médico o mais rapidamente possível.
- citarabina, um medicamento que pode ser utilizado no tratamento do cancro e que pode interferir com os efeitos de ONCASPAR .

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista, se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

ONCASPAR é fornecido como uma solução estéril em frascos de uso único contendo 3750 U por 5 mL de solução.

ONCASPAR deve ser armazenado sob refrigeração, em temperatura entre +2°C e +8°C. Não agitar ou congelar o produto. Proteger da luz. Não use ONCASPAR após a data de expiração descrita no frasco.

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

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

Características físicas e organolépticas

Solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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.

Posologia

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

Pacientes pediátricos e adultos \leq 21 anos

A dose recomendada de ONCASPAR em pacientes com área de superfície corporal \geq 0,6m² e com idade \leq 21 anos é de 2500 U de pegaspargase (equivalentes a 3,3 mL de ONCASPAR)/m² de área de superfície corporal a cada 14 dias.

Crianças com área de superfície corporal $<$ 0,6 m² devem receber 82,5 U de pegaspargase (equivalentes a 0,1 mL de ONCASPAR)/kg de peso corpóreo a cada 14 dias.

Adultos $>$ 21 anos

A menos que prescrito de outra forma, a posologia recomendada em adultos com idade $>$ 21 anos é de 2000 U de pegaspargase (equivalente a 2,67 mL de ONCASPAR)/ m² área de superfície corporal a cada 14 dias.

Populações especiais

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

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

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

Modo de usar

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

Diluir ONCASPAR com cloreto de sódio 0,9% injetável ou dextrose 5% injetável para preparar uma infusão. Para administração intravenosa, usar ONCASPAR imediatamente após a diluição.

Após a diluição para uso intravenoso, a solução deve ser utilizada imediatamente. A infusão intravenosa de ONCASPAR é geralmente administrada durante um período de 1 a 2 horas. Se o uso imediato não for possível, ONCASPAR pode ser armazenado sob temperatura refrigerada (2°C a 8°C) por até 48 horas a partir do tempo de preparação até a completa administração. Proteger as bolsas de infusão da luz solar direta.

Após a diluição para uso intravenoso, a solução deve ser utilizada imediatamente. Se o uso imediato não for possível, ONCASPAR pode ser armazenado sob temperatura refrigerada (2°C a 8°C) por até 48 horas a partir do tempo de preparação até a completa administração. Proteger as bolsas de infusão da luz solar direta.

A estabilidade físico-química em uso, da solução diluída, foi demonstrada por 48 horas sob temperatura refrigerada (2° a 8°C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Não infundir outros medicamentos intravenosos através da mesma linha intravenosa enquanto infundir ONCASPAR.

Siga a orientação de ser médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos colaterais, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

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

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

Efeitos adversos graves

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos colaterais:

Muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Inflamação ou outros distúrbios do pâncreas (pancreatite) que causam fortes dores de estômago que podem irradiar para as costas, vômitos, aumento dos níveis de açúcar no sangue;
- Reações alérgicas graves com sintomas como erupção cutânea, coceira, inchaço, urticária, falta de ar, batimento cardíaco acelerado e queda da pressão arterial;
- Infecção grave com febre muito alta;
- Coágulos de sangue.

Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Sangramento ou hematomas graves;
- Agitação violenta (convulsões) e perda de consciência;
- Problemas no fígado (por exemplo, alteração da cor da sua pele ou urina ou fezes e resultados laboratoriais de enzimas hepáticas elevadas ou bilirrubina).

Raros (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Insuficiência hepática.

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reação cutânea grave chamada necrólise epidérmica tóxica;

- Perda da função renal (por exemplo, alteração na produção de urina, inchaço dos pés e tornozelos);
- Acidente vascular cerebral.
- Reação alérgica grave que pode causar perda de consciência e pode ser fatal (choque anafilático)
- Lesão óssea (osteonecrose)

Outros efeitos colaterais

Fale com o seu médico se tiver um dos seguintes efeitos colaterais:

Muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Alterações na função do pâncreas;
- Perda de peso;
- Dor nas pernas (que pode ser um sintoma de trombose), dor no peito ou falta de ar (que pode ser um sintoma de coágulos sanguíneos nos pulmões, chamados embolia pulmonar);
- Perda de apetite, fraqueza geral, vômito, diarreia, náusea;
- Aumento dos níveis de açúcar no sangue.

Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos;
- Acúmulo de líquido no estômago (ascite);
- Febre e sintomas de gripe;
- Aftas;
- Dores nas costas, articulações ou abdominais;
- Altos níveis de gordura e colesterol no sangue; baixo potássio no seu sangue.

Raros (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento))

- Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (PRES), uma síndrome caracterizada por dor de cabeça, confusão, convulsões e perda visual que desaparece após algum tempo.

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Diminuição do número de glóbulos brancos e plaquetas;
- Cistos no pâncreas, inchaço das glândulas salivares;
- Altos níveis de ureia no sangue; anticorpos contra ONCASPAR; altos níveis de amônia no seu sangue; níveis reduzidos de açúcar no sangue;
- Sonolência, confusão, leve contração dos dedos.

Comunicação de efeitos colaterais

Se você tiver algum efeito colateral que considere estar relacionado à sua quimioterapia, converse com seu médico. Isto inclui quaisquer efeitos secundários possíveis não mencionados nesta bula.

Experiência dos estudos clínicos

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

Resumo do Perfil de Segurança

O perfil de segurança de ONCASPAR é baseado em estudos randomizados, controlados, prospectivos, abertos, multicêntricos utilizando ONCASPAR na dose de 2500 U/m² administrado por via intravenosa como tratamento de primeira linha da LLA durante a fase de Indução (estudos DFCI 11-001 e AALL07P4). Adicionalmente estudos de ONCASPAR utilizando-se a via de administração intramuscular (estudos CCG-1962 e CCG-1991), bem como outros estudos da literatura, também foram considerados para determinar o perfil de segurança.

As reações adversas mais comuns com ONCASPAR (observadas ao menos em 2 estudos com frequência de > 10%) incluem: aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina sanguínea, hipofibrinogenemia, tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e neutropenia febril.

As reações adversas graves mais comuns observadas com ONCASPAR (grau 3 ou 4) observadas nos dois principais estudos (AALL07P4 e DFCI 11-001) com uma frequência > 5% incluem: aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina sanguínea, neutropenia febril, hiperglicemia, aumento de lipase, pancreatite e hipersensibilidade.

Primeira linha na LLA

Os dados apresentados abaixo são derivados de 4 estudos em pacientes com LLA de risco padrão e alto risco que receberam ONCASPAR como um componente do regime de tratamento em primeira linha, associado a múltiplos agentes quimioterápicos.

O Estudo CCG-1962 foi um estudo randomizado (1:1), controlado por ativo que incluiu 118 pacientes, com idade mediana de 4,7 anos (1,1-9,9 anos), dos quais 54% eram do sexo masculino e 65% brancos, 14% hispânicos, 8% negros, 8% asiáticos e 6% outras etnias. Dos 59 pacientes no Estudo CCG-1962 que foram randomizados para ONCASPAR, 48 pacientes (81%) receberam todas as 3 doses planejadas de ONCASPAR, 6 (10%) receberam 2 doses, 4 (7%) receberam 1 dose e 1 paciente (2%) não recebeu o tratamento designado.

No Estudo CCG-1962, informações de segurança detalhadas foram coletadas para reações adversas pré-especificadas identificadas como reações adversas induzidas pela asparaginase e para reações adversas não hematológicas de grau 3 e 4 de acordo com os Critérios de Toxicidade e Complicação do *Children's Cancer Group* (CCG). A incidência por paciente, por grupo de tratamento, para essas reações adversas selecionadas que ocorreram em uma gravidade de grau 3 ou 4 é apresentada na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1: (Estudo CCG-1962) Incidência por paciente das Reações Adversas de grau 3 e 4 selecionadas

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

Pancreatite	1 (2%)	1 (2%)
Reações alérgicas clínicas à asparaginase	1 (2%)	0

* Aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase.

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

O estudo CGG-1991 foi um estudo multifatorial, no qual todos os pacientes receberam ONCASPAR como um dos componentes de vários regimes quimioterápicos com multiagentes. Dados de segurança estão disponíveis para 2.270 pacientes. Os participantes do estudo tinham uma mediana de 4 anos (1-10 anos) e eram 55% do sexo masculino, 68% brancos, 18% hispânicos, 4% negros ou afro-americanos, 3% asiáticos e 7% de outras etnias. Por protocolo, a programação do ONCASPAR variou por braço de tratamento, com doses intermitentes de ONCASPAR por até 10 meses.

Dados de segurança foram coletados no Estudo CGG-1991 apenas para as toxicidades não hematológicas de grau 3 e 4 de acordo com os Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute* (CTC NCI) versão 2.0. Neste estudo, a incidência por paciente para as seguintes reações adversas que ocorreram durante os ciclos de tratamento nos quais os pacientes receberam ONCASPAR foram: elevação das transaminases, 11%; coagulopatia, 7%; hiperglicemia, 5%; trombose/hemorragia no SNC, 2%; pancreatite, 2%; reação alérgica clínica, 1%; e hiperbilirrubinemia, 1%. Houve 3 mortes devido à pancreatite.

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

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

As reações adversas consideradas relacionadas ao medicamento em estudo, que foram relatadas nesses dois

estudos abertos e controlados (Estudo DFCI 11 001 e Estudo AALL07P4), são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Reações adversas observadas com ONCASPAR, no mínimo, em um indivíduo em cada um dos estudos DFCI 11-001 e AALL07P4

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

LLA anteriormente tratada

Informações sobre reações adversas foram obtidas de 5 estudos clínicos que incluíram um total de 174

pacientes com LLA recidivada que receberam ONCASPAR como um agente único ou em combinação com múltiplos agentes quimioterápicos. O perfil de toxicidade de ONCASPAR em pacientes com LLA recidivada anteriormente tratada é similar ao relatado acima, com exceção das reações alérgicas clínicas (vide Tabela 3). As reações adversas mais comuns de ONCASPAR foram reações alérgicas clínicas, elevação das transaminases, hiperbilirrubinemia e coagulopatias. Os eventos adversos graves mais comuns devido ao tratamento com ONCASPAR foram trombose (4%), hiperglicemia exigindo insulino terapia (3%) e pancreatite (1%).

Reações alérgicas

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

Primeira linha na LLA

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

LLA anteriormente tratada

Entre os 62 pacientes com LLA recidivada e reações prévias de hipersensibilidade à asparaginase, 35 pacientes (56%) apresentavam um histórico de reações alérgicas clínicas à L-asparaginase nativa de *Escherichia (E.) coli*, e 27 pacientes (44%) apresentavam um histórico de reações alérgicas clínicas tanto à L-asparaginase nativa de *E. coli* quanto à asparaginase nativa de *Erwinia*. Desses 62 pacientes, 20 (32%), apresentaram reações alérgicas clínicas ao ONCASPAR (vide Tabela 3). Entre os 112 pacientes com LLA recidivada sem reações prévias de hipersensibilidade à asparaginase, 11 pacientes (10%) apresentaram reações alérgicas clínicas ao ONCASPAR (vide Tabela 3).

Tabela 3: Incidência de reações alérgicas clínicas, no geral e por gravidade

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

Imunogenicidade

Em todas as proteínas terapêuticas há um potencial para imunogenicidade, definido como o desenvolvimento de anticorpos de ligação e/ou neutralizantes ao produto. No Estudo CCG-1962, pacientes tratados com ONCASPAR foram avaliados para evidência de anticorpos de ligação usando um método de ensaio enzimático imunoabsorvente (ELISA). A incidência de formação de anticorpo de “altos títulos” especificado pelo protocolo foi 2% na indução (n = 48), 10% na

intensificação tardia 1 (n = 50) e 11% na intensificação tardia 2 (n = 44). Há informação insuficiente para determinar se o desenvolvimento de anticorpos está associado com um aumento do risco de reações alérgicas clínicas, alteração da farmacocinética (isto é, perda da atividade da asparaginase). A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio e, a incidência observada da positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores incluindo manipulação da amostra, medicações concomitantes e doença de base. Portanto, comparação da incidência de anticorpos para ONCASPAR com a incidência de anticorpos com outros produtos pode ser errônea.

Experiência pós-comercialização

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

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

Cardiopatias: taquicardia.

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

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

Afecções hepatobiliares: falência hepática

Doenças do sistema imune: choque anafilático

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

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

Doenças do sistema nervoso: neuropatia periférica.

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

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

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Três pacientes receberam 10.000 U/m² de ONCASPAR como uma infusão intravenosa. Um paciente apresentou um ligeiro aumento nas enzimas hepáticas. Um segundo paciente desenvolveu uma erupção cutânea 10 minutos após o início da infusão, que foi controlada com a administração de anti-histamínico e diminuição da taxa de infusão. Um terceiro paciente não apresentou quaisquer reações adversas. Não há tratamento farmacológico específico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. 1.1278.0076.

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Produzido por: Exelead, Inc.
Indianapolis, 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



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

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

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

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