

M O N O G R A F I A



M O N O G R A F I A



Í N D I C E

NOME DO MEDICAMENTO.....	4
APRESENTAÇÕES	4
COMPOSIÇÃO	4
INFORMAÇÕES CLÍNICAS	5
4.1 Indicações.....	5
4.2 Contraindicações	5
4.3 Advertências e precauções	5
4.4 Interações medicamentosas	7
4.5 Posologia e modo de usar	7
4.6 Reações adversas	8
4.7 Superdose.....	11
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	11
5.1 Mecanismo de ação.....	11
5.2 Farmacocinética.....	11
5.3 Farmacodinâmica.....	11
EFICÁCIA E SEGURANÇA CLÍNICAS.....	12
INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS	15
7.1 Lista de excipientes.....	15
7.2 Incompatibilidades.....	15
7.3 Prazo de validade	15
7.4 Precauções especiais de conservação	15
7.5 Natureza e conteúdo do recipiente.....	15
7.6 Precauções especiais de eliminação e manuseio.....	15
BIBLIOGRAFIA	15

1. NOME DO MEDICAMENTO

ONCASPAR 3750 U/5ml solução injetável via intravenosa ou intramuscular.

2. APRESENTAÇÕES

Embalagem com um frasco-ampola de 5mL de solução injetável contendo 3750 U de pegaspargase. USO ADULTO E PEDIÁTRICO

3. COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém 750 unidades (U)** de pegaspargase*.

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

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

*O princípio ativo é um conjugado covalente da L-asparaginase derivado 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.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 INDICAÇÕES

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

4.2 CONTRAINDICAÇÕES

ONCASPAR é contraindicado nos seguintes casos:

- Histórico de reações alérgicas graves ao ONCASPAR.
- Histórico de trombose grave com terapia prévia com L-asparaginase.
- Histórico de pancreatite com terapia prévia com L-asparaginase.
- Histórico de eventos hemorrágicos graves com terapia prévia com L-asparaginase.

4.3 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anafilaxia e reações alérgicas graves

Anafilaxia e reações alérgicas graves podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. O risco de reações alérgicas graves é maior em pacientes com hipersensibilidade conhecida às outras formas da L-asparaginase. Observar os pacientes por 1 hora após a administração de ONCASPAR em um ambiente com equipamento de reanimação e outros agentes necessários para tratar anafilaxia (por exemplo, epinefrina, oxigênio, esteroides intravenosos, anti-histamínicos). Suspender ONCASPAR em pacientes com reações alérgicas graves.

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. Avaliar os pacientes com dor abdominal para evidência de pancreatite. Se houver suspeita do diagnóstico de pancreatite, ONCASPAR deve ser descontinuado.

Intolerância à glicose

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

Coagulopatia

Aumento do tempo de protrombina, aumento do tempo de tromboplastina parcial e hipofibrinogenemia podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Monitorar os parâmetros da coagulação no período basal e periodicamente durante e após o tratamento. Iniciar tratamento com plasma fresco-congelado para substituir os fatores de coagulação em pacientes com coagulopatia grave ou sintomática.

Hepatotoxicidade e função hepática anormal

Hepatotoxicidade e função hepática anormal, incluindo elevações de AST (TGO), ALT (TGP), fosfatase alcalina, bilirrubina (direta e indireta) e diminuição da albumina sérica e fibrinogênio plasmático podem ocorrer. Realizar o monitoramento adequado.

Gestação

Estudos reprodutivos em animais não foram conduzidos com ONCASPAR. 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 se claramente necessário.

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.

Lactantes

Não se sabe se ONCASPAR é excretado no leite humano. 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 em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso pediátrico

Vide RESULTADOS DE EFICÁCIA.

Uso geriátrico

Estudos clínicos de ONCASPAR não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

Mulheres em idade fértil / Contraceção em homens e mulheres

Homens e mulheres devem utilizar uma contracepção eficaz 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 da contracepção oral e a pegaspargase, os contraceptivos orais não são considerados seguros o suficiente nesta situação clínica. Outro método, além dos contraceptivos orais, deve ser utilizado em mulheres férteis.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Oncaspar pode exercer uma influência importante na capacidade de dirigir e operar máquinas, por alterar a capacidade de reação. Os pacientes devem ser orientados a não dirigir ou operar máquinas se apresentarem confusão ou sonolência, ou outras reações adversas que possam comprometer a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução

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

4.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi realizado estudo de interação medicamentosa formal entre ONCASPAR e outros medicamentos.

4.5 POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia

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

Pacientes pediátricos e adultos ≤ 21 anos

A dose recomendada de ONCASPAR em pacientes com área de superfície corpórea $\geq 0,6 \text{ m}^2$ e com idade ≤ 21 anos é de 2.500 U (equivalentes a 3,3 mL de ONCASPAR)/ m^2 de área de superfície corpórea a cada 14 dias. Crianças com área de superfície corpórea $< 0,6 \text{ m}^2$ devem receber 82,5 U (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 2.000 U/ m^2 a cada 14 dias.

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

Populações especiais

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

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

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

Modo de usar

Quando ONCASPAR é administrado por via intramuscular, o volume em um único local de injeção deve ser limitado a 2 mL. Se o volume a ser administrado for maior que 2 mL, múltiplos locais de injeção 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. 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.

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

4.6 REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas graves estão descritas em maiores detalhes em outras seções deste material:

- Anafilaxia e reações alérgicas graves
- Trombose grave
- Pancreatite
- Intolerância à glicose
- Coagulopatia
- Hepatotxicidade e função hepática anormal

Veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

As reações adversas mais comuns com ONCASPAR são reações alérgicas (incluindo anafilaxia), hiperglicemia, pancreatite, trombose no sistema nervoso central (SNC), coagulopatia, hiperbilirrubinemia e elevação das transaminases.

Hiperlipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) tem sido relatada em pacientes expostos ao ONCASPAR.

4.6.1 EXPERIÊNCIA DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reação adversa observadas não podem ser diretamente comparadas às taxas em outros estudos clínicos, e não podem refletir as taxas observadas na prática clínica.

Tratamento de LLA em primeira linha

Os dados apresentados abaixo são derivados de 2 estudos em pacientes com LLA de risco padrão que receberam ONCASPAR como um componente de quimioterapia de primeira linha com múltiplos agentes. O Estudo 1 foi um estudo randomizado (1:1), controlado por ativo que incluiu 118 pacientes, com uma 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% outros. Dos 59 pacientes no Estudo 1 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 1, 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 Grupo de Câncer para Criança (*Children's Cancer Group, CCG*). A incidência por paciente, por grupo de tratamento, para essas reações adversas selecionadas que ocorrem com uma gravidade de grau 3 ou 4 é apresentada na **Tabela 1** abaixo:

TABELA 1. INCIDÊNCIA POR PACIENTE DAS REAÇÕES ADVERSAS DE GRAU 3 E 4 SELECIONADAS

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

1. Aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase. 2. Tempo de protrombina ou tempo de tromboplastina parcial prolongado; ou hipofibrinogenemia.

O Estudo 2 é um estudo de desenho multifatorial em andamento, no qual todos os pacientes receberam ONCASPAR como um componente de vários regimes quimioterápicos com múltiplos agentes; dados de segurança parciais estão disponíveis para 2.770 pacientes. Os participantes do estudo tinham uma idade mediana de 4 anos (1-10 anos), e 55% eram do sexo masculino, 68% brancos, 18% hispânicos, 4% negros, 3% asiáticos e 7% outros. De acordo com o protocolo, o cronograma de ONCASPAR variou por grupo de tratamento, com doses intermitentes de ONCASPAR por até 10 meses.

Dados de segurança foram coletados no Estudo 2 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 devidas a pancreatite.

LLA previamente 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 quimioterapia com múltiplos agentes. O perfil de toxicidade de ONCASPAR em pacientes com LLA recidivada é similar ao relatado acima, com exceção das reações alérgicas clínicas (vide **Tabela 2**). As reações adversas mais comuns de ONCASPAR foram reações alérgicas clínicas, elevação das transaminases, hiperbilirrubinemia e coagulopatias. Os eventos adversos mais comuns devidos ao tratamento com ONCASPAR foram trombose (4%), hiperglicemia exigindo insulino terapia (3%) e pancreatite (1%).

4.6.2 REAÇÕES ALÉRGICAS

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

Tratamento de LLA em primeira linha

Entre os 58 pacientes tratados com ONCASPAR incluídos no Estudo 1, reações alérgicas clínicas foram relatadas por 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 2**).

LLA previamente tratada

Entre os 62 pacientes com LLA recidivada que apresentaram reações de hipersensibilidade prévias à asparaginase, 35 desses pacientes (56%) apresentavam um histórico de reações alérgicas clínicas à L-asparaginase de *Escherichia coli* nativa, e 27 pacientes (44%) apresentavam um histórico de reações alérgicas clínicas tanto a L-asparaginase de *E. coli* nativa quanto à *erwinase* nativa. Apenas 20 (32%) desses 62 pacientes apresentaram reações alérgicas clínicas ao ONCASPAR (vide Tabela 2).

Entre os 112 pacientes com LLA recidivada sem reações de hipersensibilidade prévias à asparaginase, 11 pacientes (10%) apresentaram reações alérgicas clínicas com uso de ONCASPAR (vide **Tabela 2**).

TABELA 2. INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ALÉRGICAS CLÍNICAS, COM USO DE ONCASPAR E POR NÍVEL DE 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)

4.6.3 IMUNOGENICIDADE

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade, definido como o desenvolvimento de anticorpos de ligação e/ou neutralizantes ao produto.

No Estudo 1, pacientes tratados com ONCASPAR foram avaliados para evidência de anticorpos de ligação usando um método de ensaio enzimático imunoabsorvente (ELISA). A incidência de anticorpo de “altos títulos” conforme 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 ou perda de eficácia antileucêmica.

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 influenciado 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 em outros produtos pode ser errônea.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

4.7 SUPERDOSE

Três pacientes receberam 10.000 U/m² de ONCASPAR como uma infusão intravenosa. Um paciente apresentou um ligeiro aumento nas enzimas hepáticas. Um segundo paciente desenvolveu uma erupção cutânea 10 minutos após o início da infusão, que foi controlada com a administração de anti-histamínico e diminuição da taxa de infusão. Um terceiro paciente não apresentou quaisquer reações adversas. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

5. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

5.1 MECANISMO DE AÇÃO

Considera-se que o mecanismo de ação de ONCASPAR seja baseado em morte seletiva das células leucêmicas devido à depleção da asparagina plasmática. Algumas células leucêmicas são incapazes de sintetizar a asparagina devido à falta de asparagina sintetase e são dependentes de uma fonte exógena de asparagina para sobrevivência. A depleção de asparagina, que resulta do tratamento com a enzima L-asparaginase, mata as células leucêmicas. As células normais, no entanto, são menos afetadas pela depleção devido à sua capacidade de sintetizar a asparagina.

5.2 FARMACOCINÉTICA

Avaliações farmacocinéticas foram baseadas em um ensaio enzimático medindo a atividade da asparaginase. A farmacocinética sérica foi avaliada em 34 pacientes pediátricos recém-diagnosticados com LLA de risco padrão no Estudo 1, após administração intramuscular de 2.500 Unidades /m² de ONCASPAR.

A meia-vida de eliminação de ONCASPAR foi aproximadamente 5,8 dias durante a fase de indução. Meias-vidas de eliminação similares foram observadas durante a fase de intensificação tardia 1 e intensificação tardia 2. Concentrações maiores que 0,1 Unidade/mL foram observadas em mais de 90% das amostras dos pacientes tratados com ONCASPAR durante a fase de intensificação tardia 1 e intensificação tardia 2, por aproximadamente 20 dias.

Em 3 estudos farmacocinéticos, 37 pacientes com LLA recidivada receberam 2.500 Unidades/m² de ONCASPAR por via intramuscular a cada 2 semanas. A meia-vida plasmática de ONCASPAR foi $3,2 \pm 1,8$ dias em 9 pacientes que eram hipersensíveis anteriormente à L-asparaginase de *E. coli* nativa e $5,7 \pm 3,2$ dias em 28 pacientes não hipersensíveis. A área sob a curva de concentração-tempo (AUC) foi $9,5 \pm 4,0$ unidades internacionais/mL/dia nos pacientes hipersensíveis anteriormente e $9,8 \pm 6,0$ unidades internacionais/mL/dia nos pacientes não hipersensíveis.

5.3 FARMACODINÂMICA

No Estudo 1, a farmacodinâmica foi avaliada em 57 pacientes pediátricos recém-diagnosticados com LLA de risco padrão que receberam três doses intramusculares de ONCASPAR (2.500 Unidades/m²), uma durante a fase de indução e duas na fase de intensificação tardia.

A atividade farmacodinâmica foi avaliada através de medições seriadas de asparagina no soro (n = 57) e líquido cefalorraquidiano (LCR) (n = 50). Os dados para a depleção de asparagina foram apresentados nos RESULTADOS DE EFICÁCIA.

6. EFICÁCIA E SEGURANÇA CLÍNICA

A eficácia e a segurança de ONCASPAR foram avaliadas com base em dois ensaios clínicos que utilizaram ONCASPAR como primeira linha de tratamento em LLA: o Estudo 1 em pacientes com LLA de risco padrão e o Estudo 2 em pacientes com LLA de alto risco.

Ensaios clínicos de uso de ONCASPAR em primeira linha em LLA

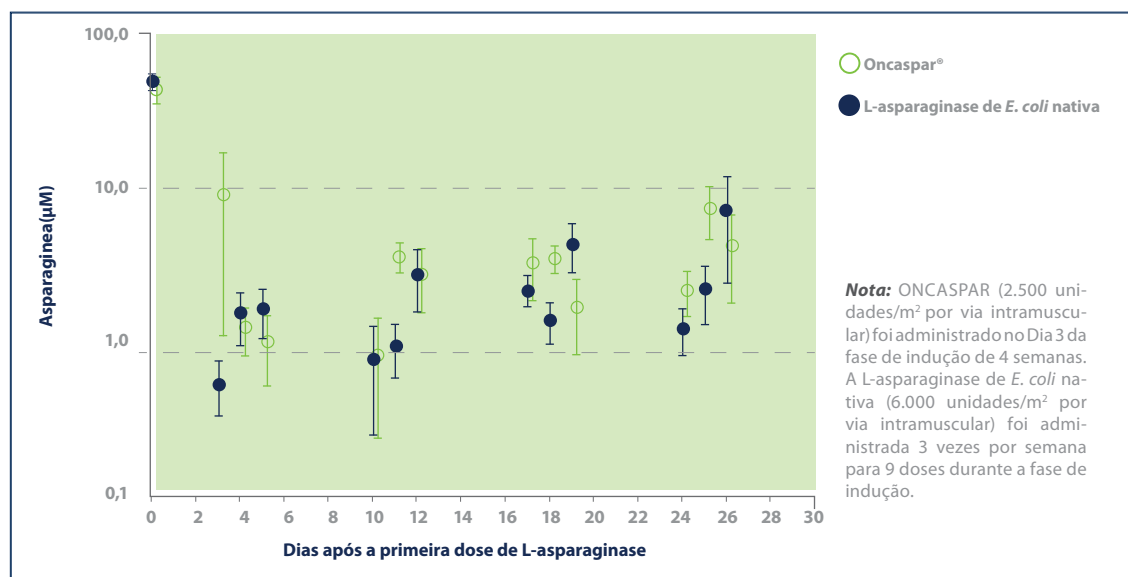
A segurança e a eficácia de ONCASPAR foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, randomizado e controlado por ativo (Estudo 1). Neste estudo, 118 pacientes pediátricos com idades entre 1 e 9 anos com LLA de risco padrão não tratada previamente foram randomizados 1:1 para tratamento com ONCASPAR ou com L-asparaginase de *E. coli* nativa, como parte de uma terapia combinada.

ONCASPAR foi administrado por via intramuscular, na dose de 2.500 unidades/m² 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, na dose de 6.000 unidades/m² três vezes por semana, por 9 doses durante a fase de indução e por 6 doses durante cada fase de intensificação tardia.

A determinação primária da eficácia baseou-se na demonstração da depleção semelhante de asparagina (magnitude e duração) nos grupos de tratamento com ONCASPAR e com L-asparaginase de *E. coli* nativa. O objetivo especificado pelo protocolo foi atingir uma concentração sérica de asparagina $\leq 1 \mu\text{M}$. A proporção de pacientes com este nível de depleção foi 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 em 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 quanto no braço 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 MÉDIA (\pm ERRO PADRÃO) DURANTE A FASE DE INDUÇÃO DO ESTUDO 1



As concentrações de asparagina no LCR foram determinadas em 50 pacientes durante a fase de indução. A asparagina no LCR diminuiu de uma concentração média pré-tratamento de 3,1 µM para 1,7 µM no 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 Sobrevida Livre de Eventos (SLE) em 3 anos para os braços de tratamento com ONCASPAR e com L-asparaginase de *E. coli* nativa foi semelhante e na faixa de 80%. O Estudo não foi concebido para avaliar as diferenças nas taxas de SLE.

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

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

A segurança e eficácia do ONCASPAR foi avaliada em 4 estudos abertos, que registraram um total de 42 pacientes com múltiplas recaídas de leucemia aguda [39 (93%) com LLA] com histórico de reação alérgica clínica prévia à asparaginase. A hipersensibilidade à asparaginase foi definida por histórico de *rash* sistêmico, urticária, broncoespasmo, edema laríngeo, hipotensão, ou eritema local, urticária, ou inchaço, superior a 2 centímetros, pelo menos 10 minutos após a administração de qualquer forma de L-asparaginase de *E. coli* nativa. Todos os pacientes receberam ONCASPAR na dose de 2.000 ou 2.500 Unidades/m², administradas por via intramuscular ou intravenosa a cada 14 dias. Os pacientes receberam ONCASPAR como agente único ou em combinação com outras quimioterapias. A taxa de resposta à reindução foi de 50% (intervalo de confiança de 95%: 35%, 65%), com base em 36% de remissões completas e 14% de remissões parciais. Estes resultados foram semelhantes às taxas de resposta globais relatadas para pacientes com LLA, que receberam quimioterapia de reindução de segunda linha contendo L-asparaginase de *E. coli* nativa. A atividade antitumoral também foi observada com o ONCASPAR como agente único. Três respostas (1 remissão completa e 2 remissões parciais) foram observadas em 9 pacientes adultos e pediátricos com LLA recidivada e hipersensibilidade à L-asparaginase nativa de *E. coli*.

7. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

7.1 Lista de excipientes

- Fosfato de sódio monobásico monoidratado
- Fosfato de sódio dibásico heptaidratado
- Cloreto de sódio
- Água para injetáveis

7.2 Prazo de validade

8 meses.

7.3 Precauções especiais de conservação

- Armazenar em refrigerador (2°C – 8°C).
- Não congelar.
- Proteja-o da luz

7.4 Natureza e conteúdo do recipiente

- 5 ml de solução em um frasco (em vidro tipo I) com tampa (de borracha) e lacre (de alumínio) com tampa flip-off.
- Embalagem de 1 unidade.

7.5 Precauções especiais de eliminação e manuseio

- A solução pode ser diluída com solução de glicose 5% ou com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para infusão, antes da administração intravenosa.
- Não utilizar se a solução estiver turva ou caso tenha se formado um precipitado.
- Não agitar.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

8. BIBLIOGRAFIA

Bula do produto

.....

MINIBULA**ONCASPAR®**
pegaspargase

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

CONTRAINDICAÇÕES: ONCASPAR é contraindicado nos seguintes casos: Histórico de reações alérgicas graves ao ONCASPAR; histórico de trombose grave com terapia prévia com L-asparaginase; histórico de pancreatite com terapia prévia com L-asparaginase; e histórico de eventos hemorrágicos graves com terapia prévia com L-asparaginase.

ADVERTÊNCIAS: Anafilaxia e reações alérgicas graves podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. O risco de reações alérgicas graves é maior em pacientes com hipersensibilidade conhecida às outras formas da L-asparaginase. Suspender ONCASPAR em pacientes com reações alérgicas graves. **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:** avaliar os pacientes com dor abdominal para evidências de pancreatite. Suspender ONCASPAR em pacientes com pancreatite. **Intolerância à glicose** pode ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Em alguns casos, a intolerância à glicose é irreversível. Monitorar a glicose sérica. **Aumento do tempo de protrombina, aumento do tempo de tromboplastina parcial e hipofibrinogenemia** podem ocorrer em pacientes que estão recebendo ONCASPAR. Monitorar os parâmetros da coagulação no período basal e periodicamente durante e após o tratamento. Iniciar tratamento com plasma fresco-congelado para substituir os fatores de coagulação em pacientes com coagulopatia grave ou sintomática. **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. Realizar o monitoramento adequado. **Gestação:** ONCASPAR deve ser administrado a gestantes se claramente necessário. **Lactação:** não se sabe se ONCASPAR é excretado no leite humano. Deve-se tomar a decisão de suspender a amamentação ou suspender o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. **Contracepção:** Homens e mulheres devem utilizar uma contracepção eficaz durante o tratamento e por, no mínimo, 6 meses após a suspensão de ONCASPAR.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não foi realizado estudo de interação medicamentosa formal, entre ONCASPAR e outros medicamentos.

POSOLOGIA:

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

REAÇÕES ADVERSAS: As reações adversas mais comuns com ONCASPAR são reações alérgicas (incluindo anafilaxia), hiperglicemia, pancreatite, trombose no sistema nervoso central (SNC), coagulopatia, hiperbilirrubinemia e elevação das transaminases. Hiperlipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) tem sido relatada em pacientes expostos ao ONCASPAR.

Informações técnicas completas: Vide Bula. MS 1.5628.0010. SAC 0800 940 0367. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Este é um resumo da bula aprovada pela ANVISA em 29/06/2017.



Baxalta, agora parte da Shire, permanece a detentora do registro.

Baxalta Brasil Biociência Ltda.

Avenida Dr. Chucrí Zaidan, 1.240, 12º andar, Torre B, Conj. 1204 - Vila São Francisco - São Paulo, SP

Oncaspar é marca comercial da Baxalta Incorporated, uma subsidiária indireta integral da Shire Plc.

As demais marcas mencionadas são de propriedade de seus respectivos detentores.

Código: C-APROM/BR//0151

Data de impressão: Setembro/2017

Material destinado a profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

SAC: 0800 940 0367

