

**ANEXO I**

**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 $\leq 21$ anos

A dose recomendada em doentes com uma área de superfície corporal (SC)  $\geq 0,6 \text{ m}^2$  e que tenham  $\leq 21$  anos de idade é de 2.500 U de pegaspargase (equivalente a 3,3 ml de Oncaspar)/ $\text{m}^2$  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/ $\text{m}^2$  de pegaspargase (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar)/ $\text{m}^2$  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, esteroides 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, corticosteroides 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) ou hipofibrinogenemia 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.

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 contracectivos 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 contracectivos orais, devido ao carácter hepatotóxico de pegaspargase, que pode comprometer a depuração hepática dos contracectivos orais. Por conseguinte, não se recomenda a utilização concomitante de Oncaspar com contracectivos

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/m<sup>2</sup> de Oncaspar como um tratamento comparativo (estudos DFCI 11-001 e AALL07P4). Adicionalmente, os estudos sobre Oncaspar 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).

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 respectivas 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**

<b>Classe de sistemas de órgãos da norma MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>
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
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes: Erupção cutânea
	Desconhecido: Necrólise epidérmica tóxica*

<b>Classe de sistemas de órgãos da norma MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>
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
	Frequentes: Tempo de protrombina prolongado, relação normalizada internacional aumentada, hipocaliemia, colesterolemia aumentada, hipofibrinogenemia, gama-glutamyltransferase aumentada
	Desconhecido: Ureia no sangue aumentada, anticorpos antipegaspargase, número de neutrófilos aumentado, 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

#### 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 subcutâneos*

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 pirexia 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.

Reacções de hipersensibilidade ao Oncaspar, incluindo anafilaxia potencialmente fatal, angioedema, tumefação labial, tumefação ocular, eritema, diminuição da pressão arterial, broncospasmos, dispnéia, 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.

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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 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 amônia. 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 leucêmicos 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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].

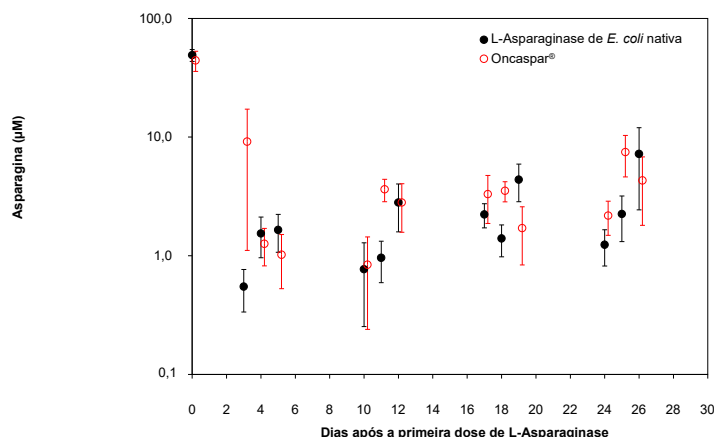
#### Primeira linha (doentes com LLA sem hipersensibilidade a L-asparaginase de *E. coli* nativa)

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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  $\leq 1 \mu\text{M}$ . 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 peguillada 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/ $\mu$ 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> SC por via intravenosa. Os restantes doentes foram tratados com 2.000 ou 2.500 u/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> e 0,169 l/m<sup>2</sup> por dia, respetivamente.

No Estudo AALL07P4, os parâmetros da farmacocinética após uma dose individual intravenosa de 2.500 U/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, a atividade da asparaginase ≥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/m<sup>2</sup> 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) <sup>†</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (mUOdia/ml)*	14.810 (3.555)
AUC <sub>0-∞</sub> (mUOdia/ml) <sup>‡</sup>	16.570 (4.810)
$t_{1/2}$ (dia) <sup>‡</sup>	5,33 (2,33)
CL (l/dia) <sup>‡</sup>	0,2152 (0,1214)
V <sub>ss</sub> (l) <sup>‡</sup>	1,95 (1,13)

\* N=47 indivíduos avaliáveis.

<sup>†</sup> Mediana (10.º e 90.º percentis).

<sup>‡</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 ≥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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> SC) ou de asparaginase de *E. coli* nativa (25.000 U/m<sup>2</sup> SC) ou de *Erwinia* (25.000 U/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Exelead, Inc.  
6925 Guion Road  
Indianapolis  
Indiana 46268  
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
França

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): A fim de definir melhor a eficácia e a segurança de Oncaspar em doentes com leucemia linfoblástica aguda recentemente diagnosticada, o Titular da AIM deve apresentar os resultados do Estudo CAALL-F01, um estudo de coorte prospetivo e multicêntrico para avaliar a utilização de Oncaspar na primeira linha de tratamento de crianças e adolescentes com LLA juntamente com quimioterapia combinada.  O relatório do ensaio clínico deve ser apresentado até:	22 de setembro de 2027

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico hepta-hidratado, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, cloreto de sódio, sacarose e hidróxido de sódio e ácido clorídrico (para ajuste do pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável ou para perfusão  
1 frasco para injetáveis com 3.750 U de pegaspargase.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para utilização intravenosa ou intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP  
Após a reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Advertência: instruções especiais para o manuseamento (ver folheto informativo)

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1070/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO PARA FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Oncaspar 750 U/ml pó para solução injetável ou para perfusão.  
pegaspargase  
Para utilização intravenosa ou intramuscular.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3.750 U

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Oncaspar 750 U/ml pó para solução injetável ou para perfusão pegaspargase**

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Oncaspar e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Oncaspar
3. Como é administrado Oncaspar
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Oncaspar
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Oncaspar e para que é utilizado**

Oncaspar contém pegaspargase, que é uma enzima (asparaginase) que decompõe a asparagina, um componente importante das proteínas, sem o qual as células não podem sobreviver. As células normais podem fabricar asparagina para si próprias, ao passo que algumas células cancerígenas não o fazem. Oncaspar reduz o nível de asparagina nas células cancerígenas do sangue e impede-as de crescer.

Oncaspar é utilizado para tratar leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças desde o nascimento até aos 18 anos de idade, bem como em adultos. A LLA é um tipo de cancro dos glóbulos brancos em que determinados glóbulos brancos imaturos (chamados linfoblastos) começam a crescer descontroladamente, impedindo a produção de células sanguíneas funcionais. Oncaspar é utilizado em conjunto com outros medicamentos.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Oncaspar**

##### **Não utilize Oncaspar**

- se tem alergia à pegaspargase ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma doença hepática grave.
- se já alguma vez teve pancreatite.
- se já alguma vez teve uma hemorragia grave após terapêutica com asparaginase.
- se já alguma vez teve coágulos de sangue após terapêutica com asparaginase.

Fale com o seu médico se algumas destas condições se aplicar a si. Se for o responsável pela criança que está a ser tratada com Oncaspar, informe o médico se algumas destas condições se aplicar à sua criança.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Oncaspar. Este medicamento pode não ser adequado para si:

- se já teve reações alérgicas graves a outras formas de asparaginase, por exemplo comichão, afrontamentos ou inchaço das vias respiratórias, uma vez que podem ocorrer reações alérgicas a Oncaspar.
- se sofre de uma doença hemorrágica ou já alguma vez teve coágulos de sangue graves.
- se tiver febre. Este medicamento pode torná-lo mais suscetível a infeções.
- se já teve má função do fígado ou está a utilizar outros medicamentos que podem ser prejudiciais ao fígado. Quando Oncaspar é utilizado em combinação com outros tratamentos para o cancro, podem ocorrer danos para o fígado e para o sistema nervoso central.
- se tem dor abdominal. Pode ocorrer inflamação do pâncreas, que, em alguns casos, levou à morte, com o tratamento com Oncaspar.

Este medicamento pode causar flutuações dos fatores de coagulação e pode aumentar o risco de hemorragia e/ou coagulação.

Um efeito indesejável chamado osteonecrose (lesão do osso) tem sido reportado na experiência pós-comercialização em crianças e adolescentes a receber Oncaspar (maior incidência observada no sexo feminino), quando tomado em simultâneo com glucocorticoides (por exemplo, dexametasona).

Se é pai ou mãe de uma criança tratada com Oncaspar, diga ao médico caso o seu filho apresente alguma das condições acima indicadas.

### **Durante o tratamento com Oncaspar**

Durante a administração de Oncaspar, será vigiado atentamente durante uma hora após o início do tratamento para deteção de sinais de reações alérgicas graves. Estará disponível equipamento médico para tratar eventuais reações alérgicas.

### Testes de monitorização adicionais

Serão realizadas regularmente análises aos níveis de açúcar no sangue e na urina, provas funcionais do fígado e do pâncreas e outros testes para monitorizar a sua saúde durante e após o tratamento, uma vez que este medicamento pode afetar o seu sangue e outros órgãos.

### **Outros medicamentos e Oncaspar**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. É importante que o faça, uma vez que Oncaspar pode aumentar os efeitos indesejáveis de outros medicamentos através do seu efeito no fígado, que desempenha um papel importante na remoção dos medicamentos do organismo. Além disso, é especialmente importante informar o seu médico se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos:

- imunização com vacinas vivas no prazo de três meses a contar do final do tratamento para a leucemia. Tal irá aumentar o risco de infeções graves
- vincristina, outro medicamento para o cancro. Se utilizado ao mesmo tempo que Oncaspar, o risco de efeitos indesejáveis ou reações alérgicas aumenta.
- medicamentos que reduzem a capacidade do sangue para coagular, como anticoagulantes (por exemplo, cumarina/varfarina e heparina), dipiridamol, ácido acetilsalicílico ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, ibuprofeno ou naproxeno). Se for utilizado ao mesmo tempo que Oncaspar, existe um risco aumentado de hemorragia.
- medicamentos que requerem divisão celular para fazerem efeito, por exemplo metotrexato (um medicamento utilizado para tratar o cancro e a artrite) podem apresentar uma redução no seu efeito.
- prednisona, um medicamento esteroide. Se for utilizado ao mesmo tempo que Oncaspar, os efeitos sobre a capacidade de coagulação do sangue aumentam.
- glucocorticoides quando tomados em simultâneo como parte do tratamento recomendado para a leucemia, Oncaspar pode aumentar o risco de osteonecrose (lesão do osso) induzida por esteroides em crianças e adolescentes, com maior incidência observada no sexo feminino. Portanto, se experienciar qualquer dor óssea nova (ou seja, dor na anca, no joelho ou nas

costas), por favor informe o seu médico o mais rápido possível. citarabina, um medicamento que pode ser utilizado no tratamento do cancro e que pode interferir com o efeito de Oncaspar.

Oncaspar também pode causar alterações na função do fígado, que podem afetar o modo como outros medicamentos atuam.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Não deve utilizar Oncaspar se estiver grávida, uma vez que os seus efeitos durante a gravidez não foram estudados. O seu médico decidirá se a sua doença requer tratamento. As mulheres que podem engravidar têm de utilizar contraceção fiável durante o tratamento e durante pelo menos 6 meses depois de o tratamento com Oncaspar ter sido descontinuado. A contraceção oral não é um método de contraceção eficaz durante o tratamento com Oncaspar. Peça aconselhamento ao seu médico sobre o método contraceptivo mais adequado para si. Os homens também têm de utilizar contraceção eficaz quando recebem tratamento com Oncaspar, ou quando as respetivas parceiras estão a receber tratamento com Oncaspar.

Desconhece-se se pegaspargase é excretada no leite materno. Como medida de precaução, a amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com Oncaspar e não deverá ser reiniciada até o tratamento com Oncaspar ter sido descontinuado.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize máquinas enquanto estiver a utilizar este medicamento, uma vez que pode causar sonolência, cansaço ou estados confusionais.

### **Oncaspar contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio por dose, ou seja, é essencialmente «isento de sódio».

## **3. Como é administrado Oncaspar**

Antes da administração, poderá receber uma combinação de medicamentos para ajudar a reduzir a probabilidade de ter reações alérgicas. O seu médico decidirá se é necessário pré-medicação.

O seu tratamento com Oncaspar foi-lhe prescrito por um médico com experiência em medicamentos utilizados para tratar o cancro. O seu médico irá decidir qual a dose do medicamento que é necessária e qual a sua frequência, com base na sua idade e área de superfície corporal, que é calculada a partir da sua altura e peso.

O medicamento é administrado como uma solução para injeção num músculo ou, caso seja mais apropriado, numa veia.

### **Se lhe for administrado demasiado Oncaspar**

Uma vez que é o seu enfermeiro que irá administrar o medicamento, é muito pouco provável que receba mais do que necessita.

No caso pouco provável de haver uma sobredosagem accidental, será monitorizado cuidadosamente por pessoal médico e tratado adequadamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.



#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis graves**

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

##### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Inflamação ou outros problemas do pâncreas (pancreatite) que causem dores de barriga fortes que poderão espalhar-se para as costas, vômitos, aumento nos níveis de açúcar no sangue;
- Reações alérgicas graves com sintomas como erupção na pele, comichão, inchaço, urticária, falta de ar, batimentos cardíacos acelerados e baixa tensão arterial;
- Coágulos sanguíneos;
- Febre com baixa contagem de glóbulos brancos.

##### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Hemorragia ou contusões (nódos negros) graves;
- Tremores violentos (convulsões) e perda de consciência (desmaio);
- Infecção grave com febre muito alta;
- Problemas no seu fígado (por exemplo, alteração na cor da sua pele, urina ou fezes e análises com valores elevados de enzimas do fígado ou de bilirrubina).

##### **Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)**

- Insuficiência do fígado;
- Icterícia;
- Bloqueio do fluxo de bilis proveniente do fígado (coléstase);
- Destruição de células do fígado (necrose de células hepáticas).

##### **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

- Reação grave na pele, chamada necrólise epidérmica tóxica;
- Perda de função renal (por exemplo, alterações na quantidade de urina, inchaço dos pés e dos tornozelos);
- AVC;
- Reação alérgica grave que pode causar perda de consciência e colocar a vida em risco (choque anafilático);
- Lesão do osso (osteonecrose).

##### **Outros efeitos indesejáveis**

Fale com o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos:

##### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Alterações da função do pâncreas;
- Perda de peso;
- Dor nas pernas (pode ser um sintoma de trombose), dor no peito ou falta de ar (podem ser sintomas de coágulos sanguíneos nos pulmões, chamados embolia pulmonar);
- Perda de apetite, fraqueza generalizada, vômitos, diarreia, náuseas;
- Níveis aumentados de açúcar no sangue.

##### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Número reduzido de glóbulos vermelhos;
- Acumulação de fluido no estômago (ascite);
- Febre e sintomas gripais;
- Feridas da boca;
- Dor nas costas, nas articulações ou abdominais;
- Níveis elevados de gordura e colesterol no sangue, nível baixo de potássio no sangue.

**Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)**

- Síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior (SLRP), uma síndrome caracterizada por dores de cabeça, confusão, convulsões e perda de visão, que passam após algum tempo.

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

- Número reduzido de glóbulos brancos e plaquetas;
- Febre;
- Quistos no pâncreas, inchaço das glândulas salivares;
- Níveis elevados de ureia no sangue; anticorpos contra Oncaspar; níveis elevados de amônia no sangue; níveis baixos de açúcar no sangue;
- Sonolência, confusão, espasmos ligeiros dos dedos.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis que pense que possam estar relacionados com a quimioterapia, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Oncaspar**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Após a reconstituição e diluição do medicamento, a solução deve ser utilizada imediatamente. Se não for possível utilizar imediatamente, a solução diluída pode ser conservada a 2°C-8°C durante um prazo de 48 horas.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução reconstituída está turva ou que apresenta partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos não utilizados. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações****Qual a composição de Oncaspar**

A substância ativa é pegaspargase. Cada frasco para injetáveis contém 3.750 U de pegaspargase.

Após a reconstituição, 1 ml de solução contém 750 U de pegaspargase (750 U/ml).

Os outros componentes são: 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) (ver secção 2 "Oncaspar contém sódio").

**Qual o aspeto de Oncaspar e conteúdo da embalagem**

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

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis em vidro com 3.750 U de pegaspargase.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
França

**Fabricante**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

**Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel.: +385 (0)1 3016 222

**Ireland****Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: +356 21 22 01 74

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel.: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 663 8110

Servier Pharma d. o. o.  
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

**Ísland**

Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel.:+421 (0) 2 5920 41 11

**Italia**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 669081

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22741741

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel : +46 (0)8 522 508 00

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)1753 666409

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Recomenda-se vivamente que, de cada vez que Oncaspar for administrado a um doente, o nome e o número de lote do medicamento sejam registados de modo a associar o doente ao lote do medicamento.

Tendo em conta a imprevisibilidade das reações adversas, Oncaspar deve ser administrado apenas por profissionais de saúde experientes na utilização de medicamentos quimioterapêuticos para cancro.

Podem ocorrer, durante a terapêutica, reações de hipersensibilidade a Oncaspar, por exemplo anafilaxia, em especial em doentes com hipersensibilidade conhecida a outras formas de L-asparaginase. Uma medida de precaução de rotina consiste na observação dos doentes durante uma hora com equipamento de reanimação e outros elementos necessários para o tratamento de anafilaxia prontos a serem utilizados (adrenalina, oxigénio, esteroides para administração por via intravenosa, etc.).

Os doentes devem ser informados sobre possíveis reações de hipersensibilidade a Oncaspar, incluindo anafilaxia imediata. Os doentes que receberem Oncaspar têm um risco acrescido de hemorragia e perturbações trombóticas. Deverá explicar-se aos doentes que Oncaspar não deve ser utilizado ao mesmo tempo que outros medicamentos que estejam associados a um risco acrescido de hemorragia (ver secção 2 "Outros medicamentos e Oncaspar").

Este medicamento pode causar irritação por contacto. O pó deve, por isso, ser manuseado e administrado com especial cuidado. A inalação do vapor e o contacto com a pele e as mucosas, sobretudo as dos olhos, têm de 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.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **Instruções sobre a preparação, conservação e eliminação de Oncaspar**

### 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 solução 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 (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 um prazo de 48 horas.

### Eliminação

Oncaspar destina-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.  
Pode encontrar informações mais pormenorizadas no RCM.