

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Oncaspar 750 U/ml solução injetável ou para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 750 unidades (U)** de pegaspargase*.

Um frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 3.750 unidades.

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

** 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, da mesma classe terapêutica. Para mais informações, ver secção 5.1.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Oncaspar é indicado como um componente da terapêutica combinada antineoplásica em leucemia linfocítica 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 profissionais de saúde experientes na utilização de medicamentos antineoplásicos. Deverá ser administrado apenas em contexto hospitalar onde esteja disponível equipamento de reanimação apropriado.

Posologia

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

Doentes pediátricos e adultos ≤ 21 anos

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

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

Adultos >21 anos

Salvo prescrição em contrário, a posologia recomendada em adultos com idade >21 anos é de 2.000 U/m^2 de 14 em 14 dias.

O tratamento pode ser monitorizado com base na atividade mínima da asparaginase no soro medida antes da administração seguinte de Oncaspar. 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 intramuscular ou por perfusão intravenosa. Para volumes mais reduzidos de Oncaspar, 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 %, juntamente com uma perfusão já em curso.

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 relacionada com terapêutica prévia com 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

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.

Os níveis baixos de atividade da asparaginase são frequentemente acompanhados pelo aparecimento de anticorpos anti-asparaginase. Nesses casos, deverá ponderar-se a alteração para uma preparação de asparaginase diferente. Em primeiro lugar, deverá procurar-se aconselhamento junto de um especialista.

Podem ocorrer, durante a terapêutica, reações de hipersensibilidade a Oncaspar, nomeadamente anafilaxia potencialmente fatal. Como medida de precaução de rotina, o doente deve ser monitorizado durante uma hora após a administração, com equipamento de reanimação e outras medidas necessárias para o tratamento de anafilaxia prontos a serem utilizados (adrenalina, oxigénio, esteroides para administração por via intravenosa, etc.). Oncaspar deve ser descontinuado em doentes com reações alérgicas graves (ver secções 4.3 e 4.8). Em função da gravidade dos sintomas, a administração de anti-histamínicos, corticosteroides e possivelmente medicamentos estabilizadores da circulação está indicada como contramedida.

Podem ocorrer acontecimentos trombóticos graves, incluindo trombose do seio sagital, em doentes que estejam a receber Oncaspar. 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 Oncaspar. 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 inibidores da coagulação, como ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides (ver secção 4.5). É necessária uma monitorização regular do perfil de coagulação. O fibrinogénio pode ser considerado como um parâmetro do sistema coagulante e do sistema anticoagulante. Caso se verifique uma queda acentuada do fibrinogénio ou carência de antitrombina III (ATIII), ponderar uma substituição específica (por exemplo, plasma fresco congelado).

Oncaspar pode ter atividade imunossupressora. Por esse motivo, é possível que a utilização deste medicamento provoque infeções nos doentes.

A terapêutica combinada com Oncaspar pode resultar em hepatotoxicidade grave e em toxicidade do sistema nervoso central.

É necessário prudência ao administrar Oncaspar em combinação com outras substâncias hepatotóxicas, sobretudo perante um compromisso hepático pré-existente. Neste caso, os doentes devem ser monitorizados no que diz respeito ao compromisso hepático.

Na presença de sintomas de hiperamonemia (por exemplo, náuseas, vómitos, letargia, irritabilidade), os níveis de amónia devem ser monitorizados de perto.

A segurança e eficácia em doentes com cromossoma Filadélfia positivo não foi estabelecida. Antes de se decidir utilizar Oncaspar nesta população de doentes, deverá ter-se em conta um possível aumento do risco de hepatotoxicidade aquando da combinação de imatinib com terapêutica com L-asparaginase.

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.

Houve notificação de reações adversas de pancreatite. Os doentes devem ser informados do sintoma característico da pancreatite, que, se não for tratada, poderá tornar-se fatal: dor abdominal persistente, possivelmente forte, e que pode irradiar para as costas. Em caso de suspeita de pancreatite, o tratamento com Oncaspar deverá ser descontinuado. Em caso de confirmação de pancreatite, não poderá ser reiniciado o tratamento com Oncaspar. Deverão, por conseguinte, ser realizados exames complementares de diagnóstico apropriados (por exemplo, ecografia) até quatro meses após o fim da terapêutica com Oncaspar. Uma vez que a patogénese específica é desconhecida, apenas podem ser recomendadas medidas de apoio. As perturbações da função do pâncreas exócrina podem provocar diarreia.

Deverá medir-se frequentemente a amilase sérica para identificar sinais precoces de inflamação do pâncreas.

Foram notificados casos únicos de pancreatite hemorrágica ou necrosante com consequências fatais. Os níveis de glicemia e de glicose na urina devem ser monitorizados durante o tratamento com Oncaspar, uma vez que podem aumentar.

Terá de ser utilizada 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 componentes da contraceção oral e a pegaspargase, os contraceptivos orais não são considerados suficientemente seguros nesta situação clínica (ver secções 4.5 e 4.6).

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 por Oncaspar pode aumentar a toxicidade de outros medicamentos ligados a proteínas.

Além disso, ao inibir a síntese da proteína e a divisão celular, Oncaspar 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 interferir de modo diferente: a administração prévia destas substâncias pode aumentar a ação de Oncaspar de forma sinérgica. Se estas substâncias forem administradas posteriormente, o efeito de Oncaspar pode ser enfraquecido de forma antagónica.

Oncaspar pode interferir com a desintoxicação enzimática de outros medicamentos, sobretudo no fígado.

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 necessário prudência ao administrar concomitantemente anticoagulantes, como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides.

Quando glucocorticoides (por exemplo, prednisona) e Oncaspar 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.

O tratamento imediatamente anterior ou simultâneo com vincristina pode aumentar a toxicidade de Oncaspar e aumenta o risco de reações anafiláticas. Por conseguinte, vincristina deverá ser administrada atempadamente antes da administração de Oncaspar, a fim de minimizar a toxicidade.

Não é possível por de parte uma interação indireta entre pegaspargase e contraceptivos orais, devido ao carácter hepatotóxico de pegaspargase, que pode comprometer a depuração hepática dos contraceptivos orais. Por conseguinte, não se recomenda a combinação de Oncaspar com contraceção oral. 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 aumenta o risco de infeções graves atribuível à atividade imunossupressora de Oncaspar e à situação global, tendo em conta a doença subjacente e a quimioterapia normalmente combinada (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 componentes da contraceção oral 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 aos contraceptivos orais (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 após a descontinuação de Oncaspar.

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 pode ter uma influência significativa na capacidade para conduzir e utilizar máquinas, por alterar a capacidade de reação.

Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem operar máquinas caso sintam confusão mental ou sonolência, ou caso tenham outras reações adversas que possam comprometer a sua capacidade para conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa descrita na presente secção foi reunida a partir de uma combinação de reações adversas retiradas de dados de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização de Oncaspar em doentes com leucemia linfocítica aguda. As análises de segurança foram realizadas tendo em conta as reações adversas a fármacos do estudo 1 [CCG-1962] e do estudo 2 [AALL07P4] (ver secção 5.1). Além disso, as notificações pós-comercialização com Oncaspar incluem notificações espontâneas, bem como acontecimentos adversos graves de ensaios clínicos.

No geral, as reações adversas mais comuns notificadas nos CTC grau 2 e superior no $\geq 20\%$ são hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, neutropenia febril, anemia, hiperglicemia, número de plaquetas diminuído, número de neutrófilos diminuído, bilirrubinemia aumentada.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas e as respetivas frequências são apresentadas na tabela 1.

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

Tabela 1: Reações adversas notificadas com a terapêutica com Oncaspar

| Classe de sistemas de órgãos da norma MedDRA | Reação adversa |
|---|---|
| Infeções e infestações | Frequentes: Infeções, Sepsia |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Frequentes: Neutropenia febril, Anemia, Trombose |
| Doenças do sistema imunitário | Muito frequentes: Hipersensibilidade, Urticária, Erupção cutânea, Reações anafiláticas |
| Doenças endócrinas | Muito frequentes: Hiperglicemia |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Frequentes: Hipertrigliceridemia, Hiperlipidemia |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes: Convulsão, Neuropatia motora periférica, Síncope |
| Vasculopatias | Frequentes: Trombose |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes: Hipoxia |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequentes: Pancreatite, Diarreia, Dor abdominal Frequentes: Vômito, estomatite |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Frequentes: Dor nas extremidades |
| Exames complementares de diagnóstico | Frequentes: Amilase aumentada, Aumento de alaninaminotransferase, Aumento de bilirrubinemia no sangue, Número de neutrófilos diminuído, Número de plaquetas diminuído, Tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado |

Descrição de reações adversas selecionadas

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 trombozes graves afetam vasos cerebrais e podem provocar AVC, convulsões, cefaleia ou perda de consciência.

Doenças do sistema nervoso

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

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

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

Doenças gastrointestinais

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

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

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

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

Doenças renais e urinárias

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

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

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

Doenças endócrinas

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

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

Podem ocorrer pirexia após a injeção, que normalmente desaparece espontaneamente.

Doenças do sistema imunitário

Os anticorpos específicos da pegaspargase foram medidos; foram, pouco frequentemente, associados a reações de hipersensibilidade. Foi também registado um anticorpo neutralizante que reduz a eficácia clínica.

Afeções hepatobiliares

São muito 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 da proteína 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.

O tipo de efeitos secundários de Oncaspar coincide amplamente com o da 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. Pedem-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

Ocorreram alguns casos de sobredosagem devido a erros acidentais notificados com Oncaspar. Após a sobredosagem, observaram-se enzimas hepáticas aumentadas, erupção cutânea e hiperbilirrubinemia. Não existe um tratamento farmacológico específico. 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 soro resulta na inibição da síntese da proteína, da síntese do ADN e da síntese do ARN, sobretudo em blastos leucémicos que não são capazes de sintetizar a L-asparagina, sofrendo apoptose.

As células normais, por outro lado, são capazes de sintetizar a L-asparagina e são, por isso, menos afetadas pela sua rápida privação 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 Estudo 1, a farmacodinâmica foi avaliada em 57 doentes pediátricos recentemente diagnosticados com leucemia linfocítica aguda com risco normal, que receberam três doses intramusculares de Oncaspar (2.500 unidades/m²), uma durante a fase de indução e duas nas fases de tratamento de intensificação tardia. A atividade farmacodinâmica foi avaliada através de medições em série da asparagina no soro (n=57) e do líquido cefalorraquidiano (LCR) (n=50).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de Oncaspar foram avaliadas com base em dois ensaios clínicos que utilizaram Oncaspar na primeira linha de tratamento de leucemia linfocítica aguda: o Estudo 1 em doentes com leucemia linfocítica aguda de risco normal e o Estudo 2 em doentes com leucemia linfocítica aguda de alto risco.

Em doenças hematológicas em recidiva/refratárias, a eficácia de Oncaspar baseou-se num grupo de 94 doentes com diagnóstico de leucemia linfocítica aguda com historial de reação alérgica prévia a L-asparaginase de *E. coli* nativa, a partir de seis estudos abertos [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 e ASP-001C/003C].

Ensaio clínico de primeira linha (população sem hipersensibilidade) em leucemia linfocítica aguda

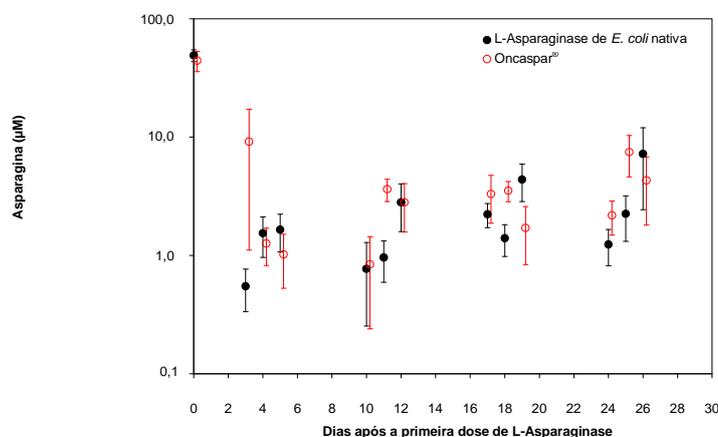
A segurança e a eficácia de Oncaspar foram avaliadas num estudo aberto, multicêntrico, aleatorizado e controlado ativamente (Estudo 1). Neste estudo, 118 doentes pediátricos de idades entre 1 e 9 anos com leucemia linfocítica aguda de risco normal não tratada previamente foram aleatorizados 1:1 para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

A determinação primária da eficácia baseou-se na demonstração de depleção semelhante de asparagina (magnitude e duração) nos braços de tratamento com Oncaspar e com L-asparaginase de *E. coli* nativa. O objetivo especificado no protocolo era o de alcançar a depleção da asparaginase para uma concentração sérica de ≤ 1 μ 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 1



Nota: Oncaspar (2.500 unidades/m² por via intramuscular) foi administrado no dia 3 da fase de indução de 4 semanas. L-asparaginase de *E. coli* nativa (6.000 unidades/m² 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 sem 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 1 não foi concebido tendo em vista a avaliação de diferenças nas taxas de EFS.

Tabela 2: Taxa de sobrevivência sem eventos aos 3, 5 e 7 anos (Estudo 1)

| | 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 1, 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 30 anos com leucemia linfocítica aguda de precursores B de alto risco (Estudo 2). Tratou-se de um estudo controlado e aleatorizado de comparação de Oncaspar com outro medicamento de asparaginase peguilada em combinação com quimioterapia combinada na primeira linha de tratamento. Os critérios relativos aos leucócitos eram: a) Idade 1-10 anos: leucócitos \geq 50.000/ μ l; b) Idade 10-30 anos: qualquer contagem de leucócitos; c) Esteroidoterapia prévia: qualquer contagem de leucócitos. Os doentes não puderam receber quimioterapia citotóxica prévia, com a exceção de

esteroides e citarabina por via intratecal. Foram inscritos neste estudo um total de 166 doentes; 54 doentes foram aleatorizados para o tratamento com 2.500 U/m² de Oncaspar e 111 doentes foram aleatorizados para um outro medicamento de asparaginase peguilada. Oncaspar foi administrado por via intravenosa a uma dose de 2.500 unidades/m² durante as fases de indução, consolidação, intensificação tardia e manutenção interina em doentes com leucemia linfocítica aguda de alto risco a receber terapêutica Berlin-Frankfurt-Munster aumentada. Aos 3 anos, as taxas de EFS e de sobrevivência global (OS – Overall Survival) do braço de tratamento com Oncaspar foram de 85,1% [IC 95% 72-92%] e 92,4% [IC 95% 81-97%], respetivamente. No geral, no grupo a receber Oncaspar, a frequência da hipersensibilidade de todos os graus foi de 9,8%, das reações anafiláticas foi de 19,6% e da pancreatite foi de 5,9%. A frequência de neutropenia febril de grau 3 ou superior foi de 37,9%.

Doentes com leucemia linfocítica aguda com hipersensibilidade a L-asparaginase de *E. coli* nativa

Seis estudos abertos avaliaram Oncaspar em doenças hematológicas em recidiva/refratária. Nestes estudos, foram expostos a Oncaspar 94 doentes com diagnóstico de leucemia linfocítica aguda com historial de reação alérgica prévia a L-asparaginase de *E. coli* nativa. Um doente recebeu doses de Oncaspar de 250 e 500 unidades/m² por via intravenosa. Os restantes doentes foram tratados com 2.000 ou 2.500 u/m² 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 leucemia linfocítica aguda 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 leucemia linfocítica aguda com hipersensibilidade expostos a Oncaspar, 11 doentes foram avaliados no que diz respeito à resposta durante a fase de indução. Destes, 3 doentes alcançaram a remissão completa (27%), 1 doente teve remissão parcial (9%), 1 doente registou uma melhoria hematológica (9%) e 2 doentes registaram eficácia terapêutica (18%). 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 alcançaram a remissão completa (89%) e 1 doente registou eficácia terapêutica (5%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As avaliações farmacocinéticas de Oncaspar basearam-se num estudo enzimático de medição da atividade da asparaginase.

Em adultos com leucemia, a atividade enzimática inicial após administração intravenosa de Oncaspar foi proporcional à dose. A semivida da eliminação do plasma foi de entre 1 e 6 dias e não pareceu afetada pela dose.

Foi também independente da idade, do sexo, da área superficial corporal, da função renal e hepática, do diagnóstico e da gravidade da doença. No entanto, a semivida terminal foi mais curta em doentes com hipersensibilidade do que em doentes sem hipersensibilidade, e poderá ser diminuída devido à formação de elevados níveis de anticorpos antifármaco.

O volume de distribuição estava dentro do intervalo do volume de plasma estimado. Após uma perfusão intravenosa de uma hora, a atividade da asparaginase foi detetada durante pelo menos 15 dias após o primeiro tratamento com Oncaspar.

Os doentes com leucemia linfocítica aguda recentemente diagnosticada receberam uma injeção intramuscular única de Oncaspar (2.500 U/m² de área superficial corporal) ou de asparaginase de *E. coli* nativa (25.000 U/m² de área superficial corporal) ou de *Erwinia* (25.000 U/m² de área superficial 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 leucemia linfocítica aguda com várias recidivas foram tratados com Oncaspar ou com asparaginase de *E. coli* nativa no âmbito de uma terapêutica de indução. Oncaspar foi administrado a uma dose de 2.500 U/m² de área superficial corporal 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).

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

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 dosagens. Os efeitos secundários foram perda de peso corporal, piloereção e atividade reduzida. O peso esplênico reduzido pode ser um sinal de potenciais características imunossupressoras do tratamento.

Pegaspargase foi bem tolerada nos ratos e nos cães quando administrada por via intravenosa em dose única até 500 U/kg.

Toxicidade de dose repetida

Um estudo de 4 semanas em ratos com uma dosagem 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 observado um menor aumento temporário do peso corporal e uma ligeira redução temporária da contagem total 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 produziram 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

Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Fosfato dissódico hepta-hidratado

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

8 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ml de solução num frasco para injetáveis (em vidro, do tipo I) com rolha (de borracha) e selo (de alumínio) com uma cápsula destacável.

Embalagem de 1 unidade.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento pode causar irritação por contacto. A solução deve, por isso, ser manuseada e administrada com especial cuidado. A inalação do vapor e o contacto com a pele e as mucosas, sobretudo com os olhos, devem ser evitados. Em caso de contacto, lavar com água abundante durante, pelo menos, 15 minutos.

A solução pode ser diluída com uma solução de glucose a 5% ou com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção antes da injeção intravenosa.

Não utilizar se a solução estiver turva ou caso se tenham formado depósitos.

Não agitar.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

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

EU/1/15/1070/001

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

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2016

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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.
5 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlanda

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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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:

| Descrição | Data limite |
|---|-------------------------|
| <p>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 leucemia linfocítica aguda juntamente com quimioterapia combinada.</p> <p>O relatório do ensaio clínico deve ser apresentado até:</p> | <p>dezembro de 2025</p> |
| <p>Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): A fim de definir melhor a eficácia e a segurança de Oncaspar em doentes adultos com leucemia linfocítica aguda, o Titular da AIM deve apresentar os resultados de um ensaio clínico de fase II multicêntrico, aberto, de braço único para avaliar a eficácia e a toxicidade dos regimes de tratamento que incluam Oncaspar em adultos (idades dos 18 aos 60) com leucemia linfoblástica aguda com cromossoma Filadélfia negativo recentemente diagnosticada.</p> <p>O relatório do ensaio clínico deve ser apresentado até:</p> | <p>dezembro de 2018</p> |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Oncaspar 750 U/ml solução injetável ou para perfusão
pegaspargase

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

1 ml contém 750 U de pegaspargase.
Um frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 3.750 U.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão
1 frasco para injetáveis de 5 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa ou intramuscular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não utilizar caso se tenham formado depósitos ou se a solução estiver turva.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

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

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Áustria

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

EU/1/15/1070/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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 solução injetável ou para perfusão.
Pegaspargase
Para utilização intravenosa ou intramuscular.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote.

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Oncaspar 750 U/ml solução injetável ou para perfusão pegaspargase

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 secundários 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 que decompõe a L-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 células cancerígenas de crescer.

Oncaspar é utilizado para tratar leucemia linfocítica aguda (LLA) em crianças desde o nascimento até aos 18 anos de idade, bem como em adultos. A leucemia linfocítica aguda 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 já teve pancreatite.
- se já teve uma hemorragia grave após terapêutica com L-asparaginase.
- se já teve coágulos de sangue após terapêutica com L-asparaginase.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Oncaspar:

- se já teve reações alérgicas graves a outras formas de L-asparaginase, por exemplo comichão, afrontamentos ou inchaço das vias respiratórias, uma vez que podem ocorrer reações alérgicas a Oncaspar.
- se sofre de uma doença do sangue ou já teve coágulos de sangue graves.

- se tiver febre. Este medicamento pode torná-lo mais suscetível a infecções.
- se já teve má função do fígado ou está a tomar 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.

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

Quando receber 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 tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É importante que o faça, uma vez que Oncaspar pode aumentar os efeitos secundários 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 tomado ao mesmo tempo que Oncaspar, o risco de efeitos secundários ou reações alérgicas aumenta.
- medicamentos que reduzem a capacidade do sangue para coagular, como anticoagulantes (por exemplo, varfarina e heparina), dipiridamol, ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides. Se for tomado 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.
- prednisona, um medicamento esteroide. Se for tomado ao mesmo tempo que Oncaspar, os efeitos sobre a capacidade de coagulação do sangue aumentam.
- 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 tomar este medicamento.

Não deve tomar 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. Deve utilizar contraceção fiável durante o tratamento e durante pelo menos 6 meses depois de o tratamento com Oncaspar ser descontinuado. Peça aconselhamento ao seu médico sobre o método contraceptivo mais adequado para si.

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 após a descontinuação do tratamento com Oncaspar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas enquanto estiver a tomar 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

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 superficial corporal, que é calculada a partir da sua altura e peso.

O medicamento é uma solução que é administrada por injeção num músculo ou, caso seja mais apropriado, numa veia.

Se lhe for administrado demasiado Oncaspar

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

No caso pouco provável de haver uma sobredosagem acidental, 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 secundários possíveis

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

Efeitos secundários graves

Informe **imediatamente** o seu médico se tiver:

- Hemorragia ou contusões (nódoas negras) graves;
- Inflamação ou outros problemas do pâncreas que causem dores de barriga fortes que poderão espalhar-se para as costas (pancreatite);
- Reações alérgicas graves com sintomas como erupção na pele, comichão, inchaço, urticária, falta de ar, batimentos cardíacos acelerados e baixa tensão arterial;
- Tremores violentos (convulsões) e perda de consciência (desmaio);
- Dor de cabeça, tensão arterial elevada e perturbações visuais, que são sintomas de uma doença chamada síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior;
- Perda de função renal (por exemplo, alterações na quantidade de urina, inchaço dos pés e das costas na zona dos rins);
- Febre muito alta;
- Problemas no fígado (transaminases elevadas, hiperbilirrubinemia);
- Batimentos cardíacos acelerados, dificuldade em respirar e fraqueza;
- Aumento dos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia).

Outros efeitos secundários

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

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Perda de apetite, náuseas, vômitos, câibras do estômago, diarreia ou perda de peso;
- Dor ou inchaço no local de injeção.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Agitação, confusão e sonolência;
- Alterações no eletroencefalograma (um registo da atividade elétrica do cérebro)
- Alterações da função do pâncreas;
- Febre e sintomas gripais;
- Dor nas costas, nas articulações ou abdominais.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Gânglios salivares inchados (parotidite);
- Níveis de ácido úrico e amónia no sangue aumentados.

Efeitos secundários 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.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- Espasmos ligeiros dos dedos;
- Líquido na zona abdominal (aumento do tamanho da zona abdominal);
- Função da tiroide reduzida, que pode causar cansaço, ganho de peso e sensação de frio.

Desconhecidos (não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis)

- Sensibilidade reduzida, fadiga

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários que pense que possam estar relacionados com a quimioterapia, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, 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. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não congelar.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução está turva ou que se formaram depósitos.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Oncaspar

A substância ativa é pegaspargase. Um ml de solução contém 750 unidades de pegaspargase. Um frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 3.750 unidades de pegaspargase.

Os outros componentes são: dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2 "Oncaspar contém sódio").

Qual o aspeto de Oncaspar e conteúdo da embalagem

Oncaspar é uma solução injetável límpida e incolor contida num frasco para injetáveis em vidro. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria
Tel.: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabricante

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.
5 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.

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:

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 "Outros medicamentos e Oncaspar").

Este medicamento pode causar irritação por contacto. A solução deve, por isso, ser manuseada e administrada com especial cuidado. A inalação do vapor e o contacto com a pele e as mucosas, sobretudo as dos olhos, têm de ser evitados. Em caso de contacto, a área afetada deve ser lavada com água abundante durante, pelo menos, 15 minutos.

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

Pode encontrar informações mais pormenorizadas no RCM.