



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-10732091-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-10732091-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nueva forma farmacéutica, concentración, envase, fabricantes, procedencia, vida útil, condiciones de conservación, presentación, titular del certificado, condición de venta, fórmula completa, rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada ONCASPAR/ PEG ASPARAGINASA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 51.758.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que en IF-2019-48692326-APN-DECBR#ANMAT obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. - Autorízase a la SERVIER ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nueva forma farmacéutica, concentración, envase, fabricantes, procedencia, vida útil, condiciones de conservación, presentación, titular del certificado, condición de venta, fórmula completa, rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada ONCASPAR/ PEG ASPARAGINASA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 51.758.

ARTÍCULO 2°. - Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2019-50600472-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°. - Acéptase el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF2019-50599466-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°. - Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF2019-50599324-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°. - Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-10732091-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.04 16:53:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 16:53:17 -0300'

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma la SERVIER ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.758, de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: ONCASPAR / PEG ASPARAGINASA.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Nombre	ONCASPAR	ONCASPAR
Forma farmacéutica	Solución inyectable	Solución inyectable Polvo para solución inyectable y para perfusión
Concentración	Pegasparaginasa 3750 UI	Solución inyectable: Pegasparaginasa 3750 UI. Polvo para solución inyectable y para perfusión: Cada vial contiene 3.750 unidades (U) de pegasparaginasa (conjugado covalente de L-asparaginasa derivada de <i>Escherichia coli</i> con monometoxipropilenglicol). Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 750 U de pegasparaginasa (750 U/ml)
Envase	Frasco ampolla tipo tubo de vidrio tipo I transparente	Solución inyectable: Frasco ampolla tipo tubo de vidrio tipo I transparente Polvo para solución

		inyectable y para perfusión: Vial de vidrio tipo I de un solo uso, cerrado con un tapón de goma gris y un sello de aluminio con cápsula flip-off
Fabricantes	Excelead, Inc (Elaborador y Acondicionador primario)	<p>Solución inyectable: Excelead, Inc (Elaborador y Acondicionador primario)</p> <p>Polvo para solución inyectable y para perfusión: Fabricante del principio activo: -Lonza AG. Lonzastrasse CH-3930, Visp, Suiza. -Excelead, Inc. 6925 Guion Road - Indianápolis - Indiana 46268, EE. UU. Fabricantes del producto terminado: -Lyophilization Services Of New England INC. 25 Commerce Drive West, Bedford, New Hampshire, 03110, USA. -Excelead, Inc. 6925 Guion Road - Indianápolis - Indiana 46268, EE. UU. (Acondicionado primario y secundario alternativo)</p>
Procedencia	Estados Unidos Alemania	Estados Unidos Alemania Francia
Vida útil	24 meses	<p>Solución inyectable: 24 meses</p> <p>Polvo para solución inyectable y para perfusión: 24 meses</p>

Condiciones de conservación	No congelar. No agitar. Temperatura controlada desde 2 °C hasta 8 °C.	Solución inyectable: No congelar. No agitar. Temperatura controlada desde 2 °C hasta 8 °C. Polvo para solución inyectable y para perfusión: Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Presentación	Un frasco ampolla	Solución inyectable: Un frasco ampolla Polvo para solución inyectable y para perfusión: cada envase contiene un vial
Titular del Certificado	LES LABORATOIRES SERVIER representada por SERVIER ARGENTINA SA. (tramitado por EX-2019-08913561-APN-DGA#ANMAT)	LES LABORATOIRES SERVIER representada por SERVIER ARGENTINA SA. (tramitado por EX-2019-08913561-APN-DGA#ANMAT)
Condición de venta	Venta bajo receta archivada	Venta bajo receta archivada
Fórmula completa	Genérico: Pegasparaginasa 3750 UI. Excipientes: Fosfato de sodio monobásico: 6 mg; Fosfato de sodio Dibásico: 27,90 mg; Cloruro de sodio 42,50 mg; Agua para inyección 5 ml.	Solución inyectable: Genérico: Pegasparaginasa 3750 UI. Excipientes: Fosfato de sodio monobásico: 6 mg; Fosfato de sodio Dibásico: 27,90 mg; Cloruro de sodio 42,50 mg; Agua para inyección 5 ml. Polvo para solución inyectable y para perfusión: Antes de reconstituir (por vial): Principio activo: Pegasparaginasa 4050 UI. Excipientes: Sacarosa: 225 mg; Fosfato de sodio monobásico: 3 mg; Fosfato de sodio dibásico: 13.93 mg; Cloruro de sodio 21.25 mg; Hidróxido de sodio: trazas; Acido clorhídrico: trazas.

		Después de reconstituir (por ml) Principio activo: Pegaspargasa 750 UI. Excipientes: Sacarosa: 42 mg; Fosfato de sodio monobásico: 0.56 mg; Fosfato de sodio dibásico: 2.58 mg; Cloruro de sodio 3.94 mg; Hidróxido de sodio: trazas; Acido clorhídrico: trazas.
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2019-10732091-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO EX-2019-10732091

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.30 14:44:03 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.30 14:44:05 -0300'

091

Proyecto de rotulo

ONCASPAR

Pegaspargasa

Pólvo para solución inyectable y para perfusión

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene 3.750 unidades (U)** de pegaspargasa.*

Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 750 U de pegaspargasa (750 U/ml).

CONTENIDO

Cada envase contiene 1 vial

POSOLÓGÍA

Ver prospecto interero.

INSTRUCCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN

Ver prospecto interero.

CONSERVACIÓN

Conservar en heladora (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Tras la reconstitución, la solución se debe usar inmediatamente.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.758

Elaborado en Lyophilization Services Of New England INC.

25 Commerce Drive West, Bedford, New Hampshire, 03110, EEUU.

Acondicionado en Exe ead, Inc.6925 Guion Road – Indianápolis - Indiana 46268. EE. UU.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Avenida Castañares 3222 - Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

www.servier.com.ar

Dirección técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Aprobado por el Ministerio de Salud
Servier Argentina S.A.

Nelson DA CONCEIÇÃO - 2019-20097989 - Aprobado por el Ministerio de Salud - Servier Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO EX-2019-10732091

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.30 14:42:22 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.30 14:42:23 -03'00'

ONCASPAR

Pegaspargasa

Polvo para solución inyectable y para perfusión

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene 3.750 unidades (U)** de pegaspargasa.*

Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 750 U de pegaspargasa (750 U/ml).

* El principio activo es un conjugado covalente de L-asparaginasa derivada de *Escherichia coli* con monometoxipolietilenglicol

** Una unidad se define como la cantidad de enzima necesaria para liberar 1 μ mol de amoníaco por minuto a pH 7,3 y 37 °C a temperatura

Lista de excipientes: Heptahidrato de fosfato disódico; Dihidrogenofosfato de sodio (monohidratado); Cloruro de sodio; Sacarosa; Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH); Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos y fármacos inmunomoduladores, otros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX24.

INDICACIONES

Oncaspar está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la L-asparaginasa es la escisión enzimática del aminoácido L-asparagina en ácido aspártico y amoníaco. La disminución de la L-asparagina en la sangre provoca la inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN, especialmente en hemoblastos leucémicos que no son capaces de sintetizar la L-asparagina y que, en consecuencia, experimentan apoptosis.

Las células normales, por el contrario, pueden sintetizar la L-asparagina y se ven menos afectadas por el rápido descenso del aminoácido durante el tratamiento con la enzima L-asparaginasa. La pegilación no modifica las propiedades enzimáticas de la L-asparaginasa, pero afecta a la farmacocinética y a la capacidad inmunógena de la enzima.

Efectos farmacodinámicos

Neilson DA CONCEIÇÃO
ApoDERADO

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Sender Argentina S.A.
IF-2019-20097989-APN-DGA#ANMAT

El efecto antileucémico de la L-asparaginasa se asocia a un descenso sostenido de la L-asparagina en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR). El efecto farmacodinámico (FD) de Oncaspar se evaluó después de la administración IM (estudio CCG-1962) e IV (AALL07P4). 038

En el estudio CCG-1962, se evaluó el efecto FD de Oncaspar a través de mediciones seriadas de la asparagina en suero (n=57) y el LCR (n=50) de pacientes pediátricos recientemente diagnosticados de LLA de riesgo medio, que recibieron tres dosis intramusculares de Oncaspar (2.500 unidades/m² SC (superficie corporal)), una durante la fase de inducción y dos durante la fase de intensificación diferida del tratamiento. El cuarto día después de la primera dosis de inducción se observó una reducción en la concentración sérica de la asparagina, que alcanzó una cifra mínima aparente el décimo día después de la administración de la dosis. Durante aproximadamente 3 semanas la concentración sérica de asparagina se mantuvo cerca de 1 μM. Disminuyó a < 3 μM cuando la actividad asparaginasa midió > 0,1 U/ml. La concentración de asparagina en el LCR de 2,3 μM antes del tratamiento disminuyó a 1,1 μM el día 7 y a 0,6 μM el día 28 de la inducción (ver Eficacia clínica y seguridad).

En el estudio AALL07P4, se evaluó el efecto FD de Oncaspar en 47 pacientes evaluables que presentaban una LLA de precursor B de alto riesgo. Todos ellos habían recibido dosis IV de Oncaspar de 2.500 U/m² SC durante las fases de inducción y consolidación. Las concentraciones plasmáticas de L-asparagina se redujeron por debajo del límite de cuantificación del ensayo dentro de las 24 horas posteriores a la dosis de inducción y la primera dosis de consolidación de Oncaspar, y se mantuvieron durante aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de asparagina en LCR se redujeron hacia el cuarto día después de la dosis de inducción y se mantuvieron en gran medida indetectables hasta el día 18 después de la administración de la dosis.

Los resultados de estos dos estudios demuestran que una dosis de 2.500 U/m² SC de Oncaspar por vía IM (CCG-1962) e IV (AALL07P4) permite mantener el descenso de la L-asparagina durante aproximadamente dos semanas después de la administración de la dosis.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron la eficacia y seguridad de Oncaspar en tres estudios clínicos que utilizaron Oncaspar solución inyectable y para perfusión en el tratamiento de primera línea de la LLA: en el caso del estudio CCG-1962, con pacientes de LLA de riesgo medio, en el estudio AALL07P4, con pacientes de LLA de riesgo alto; en el estudio DFCI 11-001 se inscribieron pacientes de LLA de riesgo medio y alto.

La eficacia de Oncaspar en la LLA en pacientes con enfermedad recidivante/resistente y antecedentes de reacción alérgica a la L-asparaginasa de E. coli se basó en un grupo de 94 pacientes procedentes de seis estudios de tipo abierto [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 y ASP-001C/003C].

Primer tratamiento (pacientes con LLA no hipersensibles a la L-asparaginasa natural de E. coli)
Se evaluó la seguridad y eficacia de Oncaspar en un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y con control activo (estudio CCG-1962). En este estudio, se aleatorizó a 118 pacientes menores, con edades comprendidas entre 1 y 9 años de edad y sin tratamiento previo para LLA de riesgo medio, en una relación 1:1 para recibir tratamiento con Oncaspar o con L-asparaginasa natural de E. coli como parte de un tratamiento combinado. Oncaspar se administró intramuscularmente a una dosis de 2.500 unidades/m² SC el día 3 de la fase de inducción de 4 semanas y el día 3 de cada una de las dos fases de intensificación diferida (ID) de 8 semanas. La L-asparaginasa natural de E. coli se administró por vía intramuscular a una dosis de 6.000 unidades/m² SC tres veces a la semana

Nelson DA
Aprobado

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Ejecutiva Técnica
Servidor Argentina S.A.

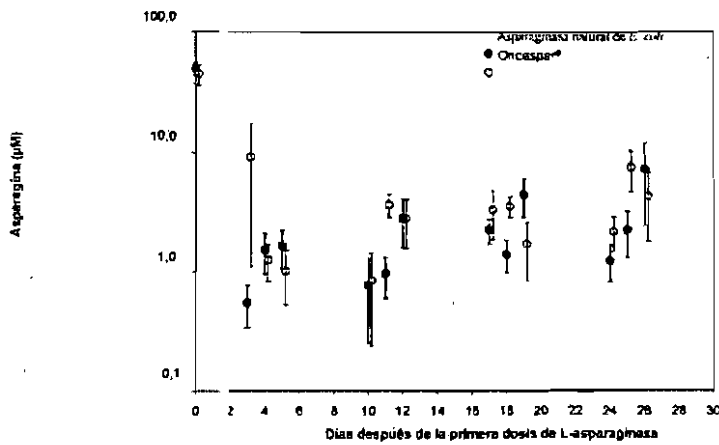
durante un total de 9 dosis durante la fase de inducción y durante un total de 6 dosis en cada una de las fases de intensificación diferida.

038

La determinación principal de la eficacia se realizó en función de la demostración de un descenso semejante de la asparagina (en cantidad y duración) en los grupos con Oncaspar y con L-asparaginasa natural de *E. coli*. El objetivo especificado por el protocolo fue el descenso de la asparagina hasta una concentración sérica de $\leq 1 \mu\text{M}$. La proporción de pacientes con este nivel de descenso fue semejante entre los 2 brazos del estudio durante la totalidad de las 3 fases del tratamiento en los momentos que especificaba el protocolo.

En todas las fases de tratamiento, las concentraciones de asparagina sérica descendieron en los 4 días posteriores a la primera dosis de asparaginasa y permanecieron bajas durante aproximadamente 3 semanas, tanto en el grupo tratado con Oncaspar como en el tratado con L-asparaginasa natural de *E. coli*. En la figura 1 se indican las concentraciones de asparagina en suero durante la fase de inducción. Las pautas de descenso de asparagina en las 2 fases de intensificación diferida son semejantes a la pauta de descenso de la asparagina sérica en la fase de inducción.

Figura 1: Media (\pm error estándar) de la asparagina sérica durante la fase de inducción del estudio CCG-1962



Nota: Oncaspar (2.500 unidades/m² SC por vía intramuscular) se administró el día 3 de la fase de inducción de 4 semanas. La L-asparaginasa natural de *E. coli* (6.000 unidades/m² SC por vía intramuscular) se administró 3 días a la semana en 9 dosis durante la fase de inducción.

Durante la fase de inducción se midieron las concentraciones de asparagina en el LCR de 50 pacientes. La asparagina en LCR disminuyó desde una concentración media pretratamiento de $3,1 \mu\text{M}$ hasta $1,7 \mu\text{M}$ el día 4 ± 1 y $1,5 \mu\text{M}$ a los 25 ± 1 días después de la administración de Oncaspar. Estos resultados fueron semejantes a los observados en el grupo de tratamiento con L-asparaginasa natural de *E. coli*.

En la tabla 2 se indica la supervivencia sin episodios (EFS, por sus siglas en inglés) en los grupos de tratamiento con Oncaspar y con L-asparaginasa natural de *E. coli*; el estudio CCG-1962 no se diseñó para evaluar las diferencias en los índices de EFS.

Nelson DA CONCEICAO
Apoderado
H-2019-20097989-APN-DGAFANMAT
Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

Tabla 2: Índice de supervivencia sin episodios al tercer, quinto y séptimo año (estudio CCG-1962)

040

	Oncaspar	L-asparaginasa natural de <i>E. coli</i>
Índice EFS a los 3 años, en % (IC al 95 %)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Índice EFS a los 5 años, en % (IC al 95 %)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Índice EFS a los 7 años, en % (IC al 95 %)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

En el estudio CCG-1962, las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones, entre ellas dos infecciones potencialmente mortales (1 paciente en cada grupo). En general, la incidencia y el tipo de reacciones adversas de grados 3 y 4 fueron parecidas entre los dos grupos de tratamiento. Dos pacientes en el grupo con Oncaspar presentaron reacciones alérgicas durante la intensificación diferida (ID) n.º 1 (reacción alérgica de grado 1 y urticaria de grado 3).

Se realizó un estudio piloto para pacientes recién diagnosticados, con edades comprendidas entre 1 y < 31 años de edad, con LLA de células B precursoras de alto riesgo (estudio AALL07P4). Fue un estudio sin enmascaramiento, controlado y aleatorizado para comparar una asparaginasa pegilada en investigación con Oncaspar como componente de una quimioterapia combinada en primera línea de tratamiento. Los criterios de recuento de leucocitos fueron: a) edad de 1 a 10 años: nivel de leucocitos $\geq 50.000/\mu\text{L}$; b) edad de 10 a 30 años: cualquier nivel de leucocitos; c) tratamiento anterior con esteroides: cualquier nivel de leucocitos. No se admitieron pacientes con quimioterapia citotóxica anterior, excepto esteroides y citarabina intratecal. Se reclutaron un total de 166 pacientes en el estudio, 54 fueron aleatorizados al tratamiento con $2.500 \text{ U}/\text{m}^2 \text{ SC}$ de Oncaspar y 111 pacientes al tratamiento con la asparaginasa pegilada en investigación. Oncaspar se administró por vía intravenosa a una pauta de $2.500 \text{ unidades}/\text{m}^2 \text{ SC}$ durante las fases de inducción, consolidación, intensificación retardada y mantenimiento provisional en pacientes con LLA de alto riesgo sometidos a un régimen de quimioterapia Berlin-Frankfurt-Münster aumentada. El porcentaje de pacientes del grupo tratado con Oncaspar sin enfermedad mínima residual (EMR) evaluable ($< 0,1\%$ de células leucémicas en la médula ósea) el día 29 de la inducción fue del 80% (40/50). A los 4 años, la EFS y la supervivencia global (SG) para el grupo tratado con Oncaspar fueron del $81,8\%$ [IC al 95 %: del 62,9 al 91,7 %] y del $90,4\%$ [IC al 95 %: del 78,5 al 95,9 %], respectivamente. En total, en el grupo tratado con Oncaspar, la tasa de hipersensibilidad de cualquier grado supuso un $5,8\%$, las reacciones anafilácticas un $19,2\%$ y la pancreatitis un $7,7\%$. Apareció neutropenia febril de grado 3 o superior en un $15,4\%$ de los pacientes.

El estudio DFCI 11-001, llevado a cabo por el Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), es un estudio con control activo, aleatorizado y multicéntrico en curso de una asparaginasa pegilada intravenosa en investigación frente a Oncaspar, en niños y adolescentes de 1 a < 22 años con LLA de reciente diagnóstico que han recibido un tratamiento de fondo del DFCI ALL Consortium. En total, se aleatorizaron 239 pacientes, 237 de los cuales se trataron con el fármaco del estudio (146 de sexo masculino y 91 de sexo femenino). De estos, 119 pacientes (115 con diagnóstico de LLA) se trataron con Oncaspar $2.500 \text{ U}/\text{m}^2$. El tratamiento se administró durante la inducción (día 7), y, a continuación, cada 2 semanas durante un total de 30 semanas después del tratamiento de inducción. La aleatorización de pacientes se estratificó en función del grupo de riesgo (riesgo medio/alto/muy alto), incluido LLA de células B y T. El porcentaje de pacientes del grupo tratado con Oncaspar con EMR baja al final de la inducción evaluable ($< 0,001$ de enfermedad detectable) al día 32 fue de $87,9\%$ (80/91). En este estudio, la supervivencia sin episodios (EFS) a un año fue de $98,0\%$ [IC al 95 % del 92,3 al 99,5] y la supervivencia total (ST) a un año fue igual a 100 [IC al 95 % 100, 100].

Nelson D. CONSBIO
 Apoderado
 11-20097989-AR
 Nayla Sabbatella
 M.N. 14763
 Director de Gestión
 INMAT
 Servicio Argentina S.A.

Pacientes de LLA hipersensibles a la L-asparaginasa natural de *E. coli*

Seis estudios de tipo abierto evaluaron Oncaspar en enfermedades hematológicas recidivantes/resistentes. En dichos estudios, se administró Oncaspar a un total de 94 pacientes diagnosticados de LLA con antecedentes clínicos de reacciones alérgicas a la L-asparaginasa natural de *E. coli*. Uno de los pacientes recibió dosis de Oncaspar de 250 y 500 unidades/m² SC por vía intravenosa. Al resto de los pacientes se les trató con 2.000 o 2.500 U/m² SC administradas por vía intramuscular o intravenosa. Los pacientes recibieron Oncaspar como único fármaco o acompañado de quimioterapia combinada. Globalmente, de los cinco estudios analizados y a partir de 65 pacientes de LLA tratados con Oncaspar y teniendo en cuenta la mayor respuesta terapéutica durante todo el estudio, se observó remisión completa en 30 pacientes (46 %), remisión parcial en 7 pacientes (11 %) y mejora en los parámetros sanguíneos en 1 paciente (2 %). En el otro estudio con 29 pacientes de LLA con hipersensibilidad tratados con Oncaspar, se evaluó la respuesta durante la fase de inducción en 11 pacientes. De estos, 3 pacientes (27 %) lograron una remisión completa, 1 paciente (9 %) presentó remisión parcial, 1 mostró mejoras sanguíneas (9 %) y en 2 pacientes (18 %) se observó eficacia terapéutica del tratamiento. Se definió la eficacia terapéutica como aquella mejoría clínica que no cumple con los criterios para el resto de resultados beneficiosos. Durante la fase de mantenimiento, se evaluó a 19 pacientes, de los cuales 17 (89 %) mostraron una remisión completa y en 1 paciente (5 %) se observó eficacia terapéutica.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de Oncaspar se evaluaron mediante un ensayo enzimático que mide la actividad asparaginasa tras la administración IM (en el ensayo CCG-1962) e IV (en los ensayos AALL07P4 y DFCI 11-001).

En el estudio CCG-1962, la actividad asparaginasa media alcanzó un valor máximo de 1 U/ml el día 5 después de la inyección. La semivida media después de la absorción del sitio de inyección fue de 1,7 días y la semivida de eliminación fue de 5,5 días. El volumen de distribución en estado estacionario y la eliminación se estimaron en 1,86 l/m² y 0,169 l/m² por día, respectivamente.

En el estudio AALL07P4, se calcularon los parámetros PK después de una dosis única de 2.500 U/m² IV durante la inducción mediante un análisis PK no compartimental a partir de muestras secuenciales de plasma. Los resultados se presentan en la tabla 3 (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS). La C_{max} y el área bajo la curva (ABC) de Oncaspar presentaron una tendencia más baja en los pacientes de sexo masculino, con un IMC mayor y > 10 años. Durante la inducción, tras una dosis IV única de Oncaspar de 2.500 U/m², se mantuvo la actividad asparaginasa ≥ 0,1 U/ml hasta 18 días después de la dosis en el 95,3 % de los sujetos.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos después de una dosis IV única de Oncaspar 2.500 U/m² SC durante la inducción (N = 47; estudio AALL07P4)

Parámetros PK	Media aritmética (DT)
C _{max} (mU/ml)*	1.638 (459,1)
T _{max} (h)*	1,25 (1,08; 5,33)†
ABC _{0-t} (mU día/ml)*	14.810 (3555)
ABC _{0-∞} (mU día/ml)‡	16.570 (4810)
t _{1/2} (día)‡	5,33 (2,33)
CL (l/día)‡	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l)‡	1,95 (1,13)

* N = 47 pacientes evaluables.

† Mediana (10°, 90° percentiles).

Nelson DA CON-IF-2019-20097989-APK-DGA#ANMAT
 Autorizado
 CONCEICAO
 Nayla Sabatella
 M.N. 14763
 Directora Técnica
 Servir Argentina S.A.T
 5

‡ N = 46 pacientes evaluables.

042

En el estudio DFCI 11-001, se realizaron evaluaciones de la actividad asparaginasa después de una dosis IV única de Oncaspar de 2.500 U/m² SC durante la inducción, y cada dos semanas después de la inducción (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS). Durante la inducción, se mantuvo la actividad asparaginasa en plasma $\geq 0,1$ U/ml en el 93,5 % de los sujetos hasta 18 días después de la administración. Durante la fase posterior a la inducción, se mantuvo el valor mínimo de la actividad asparaginasa superior a 0,4 U/ml en el 100 % de los sujetos, desde la semana 7 hasta la semana 25. Estos resultados indican que, cuando Oncaspar 2.500 U/m² SC se administra en dosis únicas y repetidas cada dos semanas, la actividad asparaginasa clínicamente relevante se mantiene durante todo el intervalo de administración (es decir, dos semanas).

Los pacientes con LLA recién diagnosticada recibieron una sola inyección IM de Oncaspar (2.500 U/m² SC), asparaginasa natural de E. coli (25.000 U/m² SC) o de Erwinia (25.000 U/m² SC). La semivida de eliminación plasmática de Oncaspar fue significativamente mayor (5,7 días) desde el punto de vista estadístico que las semividas de eliminación plasmática de las asparaginasas naturales de E. coli (1,3 días) y Erwinia (0,65 días). La muerte celular inmediata in vivo de las células leucémicas, medida mediante fluorescencia de rodamina, fue la misma para los tres preparados de L-asparaginasa.

Los pacientes con LLA con recaídas graves se trataron con Oncaspar o con asparaginasa natural de E. coli como parte del tratamiento de inducción. Oncaspar se administró a una dosis de 2.500 U/m² SC, IM, los días 1 y 15 de la fase de inducción. La semivida plasmática de Oncaspar fue de 8 días en pacientes no hipersensibles (ABC 10,35 U/ml/día), y de 2,7 días en pacientes hipersensibles (ABC 3,52 U/ml/día).

Poblaciones específicas

Los estudios controlados no se diseñaron para evaluar formalmente la farmacocinética de Oncaspar en poblaciones específicas. Una evaluación farmacocinética poblacional de Oncaspar basada en datos obtenidos de los estudios AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV) y CCG-1962 (IM) determinó que la eliminación (lineal y saturable) aumentó de forma aproximadamente proporcional a la SC y que el volumen de distribución aumentó de forma ligeramente más proporcional a la SC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características PK entre sujetos de sexo masculino y femenino en este análisis.

No se ha evaluado el impacto de la insuficiencia renal y hepática en la PK de Oncaspar. Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no se prevé ningún cambio en la farmacocinética de Oncaspar en pacientes con insuficiencia renal.

Como las enzimas proteolíticas que producen la metabolización de Oncaspar están ampliamente distribuidas en los tejidos, se desconoce la importancia exacta del hígado a este respecto: no obstante, no se prevé que cualquier descenso de la actividad hepática suponga un problema clínico importante con el uso de Oncaspar.

No se dispone de datos sobre pacientes de edad avanzada.

Nelson DA CONCEICION
Poderado 2019-20097989-4
Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Argentina S.A.
#ANMAT
6

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

043

La comparabilidad farmacocinética/farmacodinámica no clínica entre dos formas farmacéuticas de Oncaspar, solución inyectable y para perfusión y polvo para solución se demostró en perros tras la administración de dosis únicas y repetidas (500 U/kg) por vía intravenosa. Los estudios que se mencionan a continuación se realizaron con la formulación solución inyectable y para perfusión.

Toxicidad aguda

Solamente las dosis muy altas de pegaspargasa administradas a ratones por vía intraperitoneal en monodosis (de 25.000 a 100.000 U/kg de peso corporal) provocaron la muerte del 14 % de todos los ratones tratados. Se observó hepatotoxicidad leve con esas mismas pautas de dosis. Las reacciones adversas fueron pérdida de peso, piloerección y descenso de la actividad. Una disminución del peso del haza puede ser un signo del efecto inmunodepresor potencial del tratamiento.

La pegaspargasa resultó bien tolerada tanto en ratas como en perros, administrada por vía intravenosa en monodosis de hasta 500 U/kg de peso corporal.

Toxicidad con dosis repetida:

Un estudio de 4 semanas en ratas tratadas con una pauta de pegaspargasa de 400 U/kg/día, por vía intraperitoneal, dio lugar a un descenso de la ingesta de alimentos y del peso comparado con el grupo de control.

En un estudio de 3 meses de duración en ratones tratados con pegaspargasa a dosis de hasta 500 U/kg por vía intraperitoneal o intramuscular se observaron ligeros cambios hepatocelulares solamente con la dosis intraperitoneal más alta.

Se notificó una supresión temporal del aumento del peso corporal, así como una reducción temporal en los recuentos leucocitarios totales en perros tratados con 1.200 U/kg semanales de pegaspargasa durante 2 semanas. Además, en uno de cuatro perros se produjo un aumento de la actividad de la glutamato piruvato aminotransferasa sérica.

Inmunogenicidad

En un estudio de 12 semanas con ratones a los que se administró pegaspargasa a dosis de 10,5 U/ratón a la semana, por vía intramuscular o intraperitoneal, no se detectó respuesta inmunógena.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con pegaspargasa.

Los estudios de embriotoxicidad con L-asparaginasa han dado indicios de su potencial teratogénico en ratas tratadas desde el día 6 al 15 de gestación con un nivel sin efecto observado (NOEL) para los efectos teratogénicos de 300 U/kg por vía intravenosa. En conejos, las dosis de 50 o 100 U/kg por vía intravenosa en los días 8 y 9 de gestación indujeron fetos viables con malformaciones congénitas: no se ha determinado un NOEL. Se observaron numerosas malformaciones y efectos embrioletales con dosis dentro del intervalo terapéutico. No se llevaron a cabo exploraciones complementarias sobre su efecto en la fertilidad ni sobre los desarrollos peri- y posnatal.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, fertilidad

No se han realizado exploraciones complementarias a largo plazo con pegaspargasa sobre su carcinogenicidad ni estudios sobre su efecto en la fertilidad en animales.

Nelson DA CONCEICION 20097989-APN-DGA-ANMAT
Aprobado 2009

Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora de ANMAT
Servier Argentina S.A.

La pegaspargasa no resultó mutágena según la prueba de Ames con cepas de Salmonella typhimurium.

044

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Oncaspar debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Solamente se debe administrar en un entorno hospitalario donde se dispenga del equipo de reanimación cardiopulmonar adecuado. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo y cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran reacciones adversas durante el periodo de administración (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**).

Posología

Oncaspar se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**).

Pacientes pediátricos y adultos ≤ 21 años de edad

La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar)/ m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar)/kg de peso cada 14 días.

Adultos > 21 años de edad

A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/ m^2 de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar)/ m^2 de superficie corporal cada 14 días.

El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Forma de administración

Oncaspar se puede administrar mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV). Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml en adultos. Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección.

Nelson DA CONCEICAO
Aprobado

Nayla Sabbatella
APN-DGAFANMAI
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

La perfusión de Oncaspar normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 %.

045

La solución diluida se puede administrar junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml, bien de glucosa al 5 %. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución este medicamento antes de la administración, ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Este medicamento puede provocar irritación por contacto. Por tanto, el polvo se debe manipular y administrar con especial cuidado. Se debe evitar inhalar los vapores y el contacto con la piel y las membranas mucosas, especialmente los ojos; si el medicamento entra en contacto con los ojos, la piel o las membranas mucosas, aclarar inmediatamente con abundante agua durante al menos 15 minutos.

Oncaspar se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular tras la reconstitución del producto. El polvo se debe reconstituir con 5,2 ml de agua para preparaciones inyectables antes de la administración (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Instrucciones de manipulación

1. El personal debe recibir formación sobre la manipulación y transferencia del medicamento (se debe evitar que las mujeres embarazadas que formen parte del personal trabajen con este medicamento).
2. Se debe utilizar una técnica aséptica.
3. Se deben observar procedimientos para la correcta manipulación de fármacos antineoplásicos.
4. Se recomienda utilizar guantes desechables y prendas de protección durante la manipulación de Oncaspar.
5. Todos los artículos para administración o limpieza, incluidos los guantes, se deben colocar en bolsas de eliminación de residuos de alto riesgo para su incineración a altas temperaturas.

Reconstitución

1. Se inyectan 5,2 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial utilizando una jeringa y una aguja del calibre 21.
2. Se debe hacer girar con suavidad el vial hasta que el polvo esté reconstituido.
3. Tras la reconstitución la solución debe ser transparente e incolora y no debe contener partículas extrañas visibles. No utilizar si la solución está turbia o si se ha formado un precipitado. No agitar.
4. La solución se debe utilizar en las 24 horas siguientes a la reconstitución cuando se conserva a menos de 25 °C.

Administración

1. Los medicamentos parenterales se deben examinar antes de la administración para comprobar si contiene partículas; solo se deben utilizar soluciones transparentes, incoloras y que no contengan partículas extrañas visibles.
2. El medicamento se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. La solución se debe administrar con lentitud.

Nelson DA CONCEIÇÃO
Apoderado
20097989-APR-DGAFANMAT
Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Directora Técnica
Servicio Argentina S.A.
9

En el caso de la inyección intramuscular, el volumen no debe superar los 2 ml en los niños y adolescentes y los 3 ml en los adultos. Oule

En el caso de la administración intravenosa, la solución reconstituida se debe diluir en 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 %.

La solución diluida puede administrarse durante un periodo de entre 1 y 2 horas junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml, bien de glucosa al 5 %. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar (ver **Posología y forma de Administración**).

Tras la dilución, la solución se debe utilizar inmediatamente. Si esto no es posible, la solución diluida se puede conservar a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante un periodo de hasta 48 horas (ver **CONSERVACIÓN**).

Eliminación

Oncaspar es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición
Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).

Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con L-asparaginasa (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**).

Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Oncaspar a un paciente, con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Anticuerpos contra la asparaginasa

Los anticuerpos anti-asparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa.

Hipersensibilidad

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de E.coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea (ver **Contraindicaciones y Reacciones Adversas**).

Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas

Nelson D. CONCEICAO
Aprobado
IF-2019-20097989-APN-DGA#ANMAT
Nayla Sabbatini
M.N. 14763 10
Directora Técnica

047
para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (ver Contraindicaciones y Reacciones Adversas). En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores.

Efectos pancreáticos

Se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar (ver Reacciones Adversas).

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal.

Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar.

Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre.

Coagulopatía

En pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior (ver Reacciones Adversas). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con episodios graves de trombosis.

En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**), o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado.

Efectos hepáticos

El tratamiento combinado con Oncaspar y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave.

Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática.

Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar en estas poblaciones de pacientes.

Debido al riesgo de hiperbilirubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis.

Nelson DA CONCEICAO
Aptoderado

Núyia Sabbatella
M.N. 11762
Directora Técnica
Servier Argentina S.A.

Efectos en el sistema nervioso central

El tratamiento combinado con Oncaspar puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior) (ver Reacciones Adversas).

048

El tratamiento con Oncaspar puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**).

Mielosupresión

La pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.

La disminución en el número de linfocitos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento. Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como producto derivado compartido de ambas reacciones (ver Propiedades Farmacológicas). Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración.

Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoníaco.

Método anticonceptivo

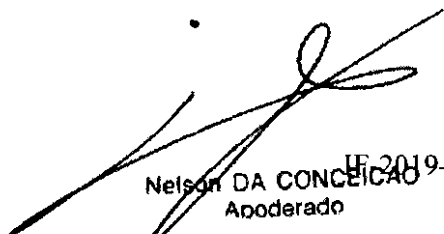
Se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El descenso de las proteínas séricas provocado por la pegaspargasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que se unen a proteínas.


Nelson DA CONCEICAO
Apooderado
IF 2019-20097989-ARNDGARANMAT
Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Servidor Argentina S. 12

Además, al inhibir la síntesis proteica y la división celular, la pegaspargasa puede afectar al mecanismo de acción de otras sustancias que requieren la división celular para producir su efecto, por ejemplo el metotrexato.

049

El metotrexato y la citarabina pueden interactuar de manera distinta con Oncaspar: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de la pegaspargasa de manera sinérgica. Si se administran después de la pegaspargasa, el efecto de esta puede debilitarse de manera antagónica.

La pegaspargasa puede interferir en el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos debido a sus efectos en la síntesis proteica y la función hepática, así como a su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos que interactúan con las enzimas CYP.

El uso de Oncaspar puede producir fluctuación en los factores de coagulación. Esto puede favorecer una tendencia a la hemorragia y/o la trombosis. Por tanto, se debe proceder con cautela a la hora de administrar de manera conjunta anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o cuando se administra un régimen de quimioterapia concomitante que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides.

Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y pegaspargasa de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]).

El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de la pegaspargasa. La administración de Oncaspar antes de vincristina puede aumentar la neurotoxicidad de vincristina. Por tanto, vincristina se debe administrar al menos 12 horas antes de la administración de Oncaspar a fin de disminuir la toxicidad.

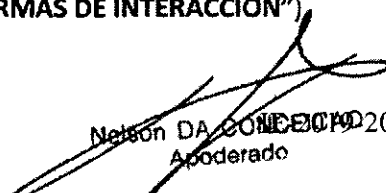
No se puede descartar que exista una interacción indirecta entre la pegaspargasa y los anticonceptivos orales, ya que la hepatotoxicidad de la pegaspargasa puede perjudicar el aclaramiento hepático de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Oncaspar con anticonceptivos orales. En mujeres en edad fértil se debe utilizar otro método que no sea un anticonceptivo oral (ver "ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES DE EMPLEO" Y "FERTILIDAD, EN BARAZO Y LACTANCIA").

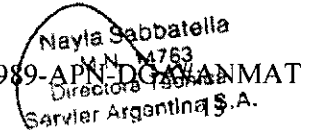
La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos puede elevar el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora de la pegaspargasa, la presencia de la enfermedad subyacente y la quimioterapia combinada (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**). Por consiguiente, se debe dejar un intervalo no inferior a 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto hombres como mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no se puede descartar una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, los anticonceptivos orales no se consideran suficientemente seguros en una situación clínica como esta. Las mujeres en edad fértil deben utilizar otro método que no sean los anticonceptivos orales (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO E INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").


Nelson DA
Apoderado


Nayla Sabbatella
M.N. 4763
Directora Técnica
Sarvier Argentina S.A.

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de la L-asparaginasa y no hay datos sobre el uso de Oncaspar en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios con pegaspargasa en animales pero los estudios con L-asparaginasa realizados en animales han mostrado su capacidad teratógena (ver **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**). Por tanto, y debido a sus propiedades farmacológicas, no debe utilizarse Oncaspar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con pegaspargasa.

Lactancia

Se desconoce si la pegaspargasa se excreta en la leche materna. Debido a sus propiedades farmacológicas, no se pueden descartar riesgos para los recién nacidos/lactantes. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Oncaspar y no se debe retomar hasta que haya finalizado el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de pegaspargasa sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Oncaspar tiene una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Oncaspar, junto con otros medicamentos quimioterapéuticos: somnolencia, confusión, mareo, síncope y crisis convulsivas.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria mientras estén recibiendo Oncaspar si experimentan estas u otras reacciones adversas que puedan afectar a su capacidad de conducir o utilizar maquinaria (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

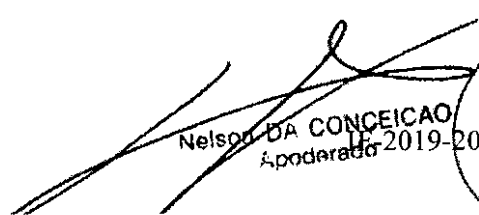
Las reacciones adversas que se indican en esta sección proceden de datos de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con Oncaspar en pacientes con LLA. El perfil de seguridad se basa en estudios aleatorizados, controlados, prospectivos, sin enmascaramiento y multicéntricos (estudios DFCI 11-001 y AAL07P4). También se han tenido en cuenta estudios en los que se administró Oncaspar por vía intramuscular (estudios CCG-1962 y CCG-1991) para determinar el perfil de seguridad (ver **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**).

Las reacciones adversas más comunes con Oncaspar (observadas en al menos 2 estudios con una frecuencia de >10%) incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Las reacciones adversas graves más comunes con Oncaspar (de grado 3 o 4) observadas en los estudios DFCI 11-001 y AAL07P4 con una frecuencia de >5% incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, neutropenia febril, hiperglucemia, lipasa elevada y pancreatitis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican en la Tabla 1. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida



 Nelson DA CONCEICAO

 Apoderado

 LE 2019-20097989

 Nayla Sabbatella

 M.N. 14763

 Directora Técnica

 Servidor Argentino

 MAT


 14

(no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

051

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con Oncaspar

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia febril Frecuentes: anemia, coagulopatía Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas Frecuentes: vómitos, estomatitis, ascitis Raras: pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica Frecuencia no conocida: pseudoquiste pancreático, parotiditis*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: pirexia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: hepatotoxicidad, hígado graso Raras: necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica*
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infecciones, sepsis
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: peso disminuido, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, hipertrigliceridemia, fibrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada Frecuentes: tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia Frecuencia no conocida: urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, hiperamonemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: apetito disminuido, hiperglucemia Frecuentes: hiperlipidemia, hipercolesterolemia Frecuencia no conocida: cetoacidosis diabética, hipoglucemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor en las extremidades
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope Raras: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Frecuencia no conocida: somnolencia, temblor*
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado de confusión
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: hipoxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: sarpullido


Nelson DA CONCEICAO
Apoderado

IE-2019-20097989-APN-DGA#ANMAT
Dirección Técnica 15
Austral Argentina S.A.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: embolia** Frecuentes: trombosis*** Frecuencia no conocida: accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior

* Reacciones adversas observadas con otras asparaginasa de la misma clase
 ** Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFCI 11-001
 *** Leyenda: Trombosis del SNC

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en asociación con el tratamiento con pegaspargasa. Aunque no se han asociado específicamente con el uso de pegaspargasa, se pueden producir con el uso de Oncaspar.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Oncaspar puede provocar mielosupresión leve o moderada y esto puede afectar a las tres líneas celulares sanguíneas.
 Aproximadamente la mitad de todas las hemorragias y trombosis graves afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden dar lugar a apoplejía, crisis, cefaleas o pérdida de la conciencia.

Trastornos del sistema nervioso

Oncaspar puede provocar disfunciones del sistema nervioso central que se manifiestan como convulsiones y, con menor frecuencia, como estado de confusión o somnolencia (leve trastorno de la conciencia).
 En casos raros puede aparecer síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).
 En casos muy raros se ha notificado temblor leve en los dedos de la mano.

Trastornos gastrointestinales

Aproximadamente la mitad de los pacientes manifiesta reacciones gastrointestinales leves o moderadas como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.
 Con frecuencia puede aparecer pancreatitis aguda. Se ha notificado de manera aislada la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento).

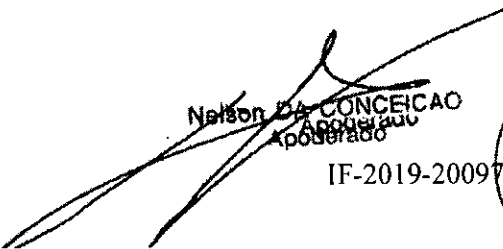
La pancreatitis hemorrágica o necrotizante se da de forma muy rara. Se ha descrito un solo caso de pancreatitis acompañado de parotiditis aguda con el tratamiento con L-asparaginasa. En casos aislados, se ha notificado parotiditis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal.
 El nivel de amilasa sérica puede elevarse durante y también después de terminarse el tratamiento con Oncaspar.

Trastornos renales y urinarios

En casos raros, puede manifestarse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con pautas que incluyan L-asparaginasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede haber reacciones alérgicas cutáneas. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) asociado a la L-asparaginasa.


 Nelson DA CONCEICAO
 Apoderado
 IF-2019-20097989-APNDG#ANMAT
 Naya Sabbatella
 M.N. 14763
 APNDG#ANMAT
 Sorvil Argentina S.A.

Trastornos endocrinos

Son frecuentes las alteraciones en la función endocrina del páncreas y estas se presentan principalmente como anomalías en el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmótica que, generalmente, reaccionan a la administración de insulina.

053

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se observó una alteración en los niveles de lípidos en suero y son muy frecuentes los cambios en los valores lipídicos séricos, en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos.

Con frecuencia aparece un aumento de la urea en sangre, independiente de la dosis y que casi siempre indica un desajuste metabólico prerrenal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Puede aparecer pirexia tras la inyección, lo que normalmente remite de manera espontánea.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han detectado anticuerpos específicos frente a pegaspargasa; de manera poco frecuente, dichos anticuerpos iban asociados a reacciones de hipersensibilidad. También se registraron anticuerpos neutralizantes con capacidad de reducir la eficacia clínica.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar, que incluyen anafilaxia potencialmente mortal, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea (ver **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**).

Trastornos hepatobiliares

Es frecuente la alteración de los parámetros hepáticos. Se observa un aumento independiente de la dosis en los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina sérica.

Con mucha frecuencia puede aparecer esteatosis hepática. Se han notificado casos raros de colestasis, ictericia, necrosis hepatocítica e insuficiencia hepática con desenlace mortal.

La alteración de la síntesis proteica puede derivar en un descenso de las proteínas séricas. En la mayoría de los pacientes se produce un descenso independiente de la dosis en la albúmina sérica durante el tratamiento.

El tipo de reacciones adversas de Oncaspar es similar al de la L-asparaginasa no pegilada (por ejemplo, la asparaginasa natural de *E. coli*).

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS

Se han notificado casos de sobredosis accidental con Oncaspar. Tras la sobredosis, se observó un aumento de las enzimas hepáticas, erupción cutánea e hiperbilirrubinemia. No hay un tratamiento farmacológico específico para la sobredosis. Si se produce sobredosis, se debe vigilar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones adversas, que deben tratarse adecuadamente con tratamiento sintomático y complementario.

Nelson DA CONCEICAO
Apoderado

IE 2019-20097989-APN
Navia Sabbatella
Directora Técnica
Servicio Argentina S.A.

CONSERVACION

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

054

Pará las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido,

Solución reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad físico-química del producto en uso durante 24 horas a una temperatura inferior a 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente a menos que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana. En caso de no hacerlo, los tiempos y las condiciones de conservación del producto en uso son responsabilidad del usuario.

Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad físico-química del producto en uso durante 48 horas a una temperatura de entre 2 °C y 3 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. En caso de no hacerlo, los tiempos y las condiciones de conservación del producto en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y, por lo general, no superarán las 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

PRESENTACIONES

Cada envase contiene 1 vial

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N° 51.758

Elaborado en Lyophilization Services of New England INC.
25 Commerce Drive West, Bedford, New Hampshire, 03110, EEUU.
Acondicionado en Exelead, Inc. 6925 Guion Road – Indianapolis - Indiana 46268. EE. UU.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

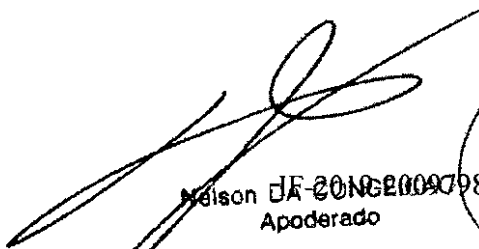
Avenida Castañares 3222 - Capital Federal.

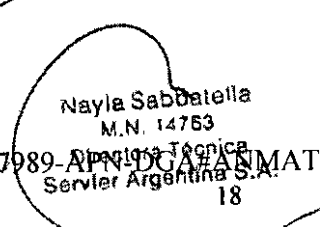
Tel: 0800-777-SERVIER (7378 137)

www.servier.com.ar

Dirección técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT


Nelson DA-CONG 20090989-AP-1907-ANMAT
Apoderado


Nayla Sabbatella
M.N. 14763
Aprobada Técnica
Servier Argentina S.A.
18



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2019-10732091

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.30 14:42:08 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.30 14:42:09 -0300'