

# Revisión de regímenes terapéuticos de inspiración pediátrica para adolescentes y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia negativo.

Siegel SE, Stock W, Johnson RH, Advani A, Muffly L, Douer D, Reed D, Lewis M, Freyer DR, Shah B, Luger S, Hayes-Lattin B, Jaboin JJ, Coccia PF, DeAngelo DJ, Seibel N y Bleyer A

Esta revisión compara tratamientos de quimioterapia en niños y adultos para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LBL). Describe además los problemas que se enfrentan en el tratamiento pediátrico y recomienda estrategias para facilitar su adopción para adolescentes y adultos jóvenes con LLA y LBL.

**ONCASPAR® está indicado únicamente para el tratamiento de la LLA y no el LBL.**

ONCASPAR® (pegaspargasa) está indicado como componente de la politerapia antineoplásica para casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, así como en pacientes adultos<sup>1</sup>.

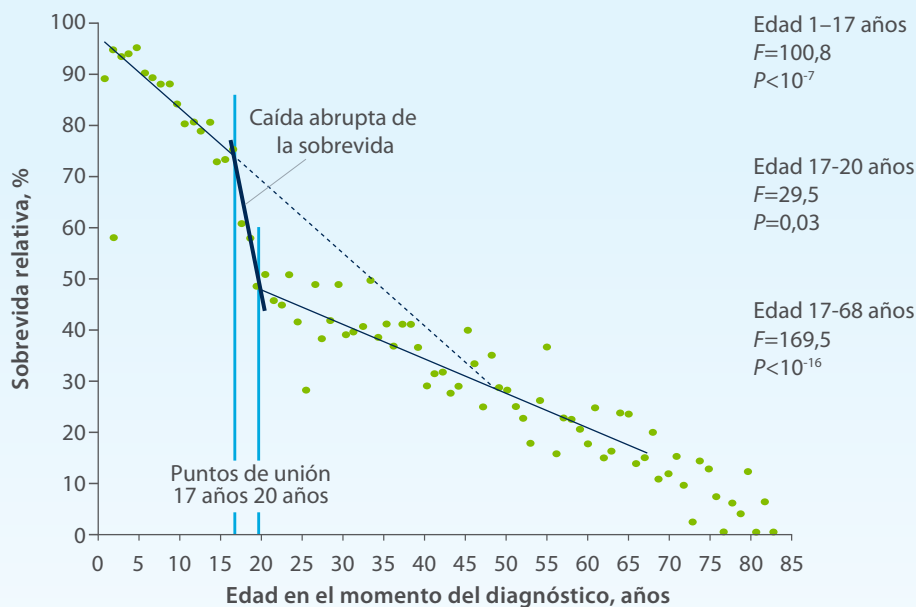
*JAMA Oncol.* 2018;4(5):725–734. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5305.



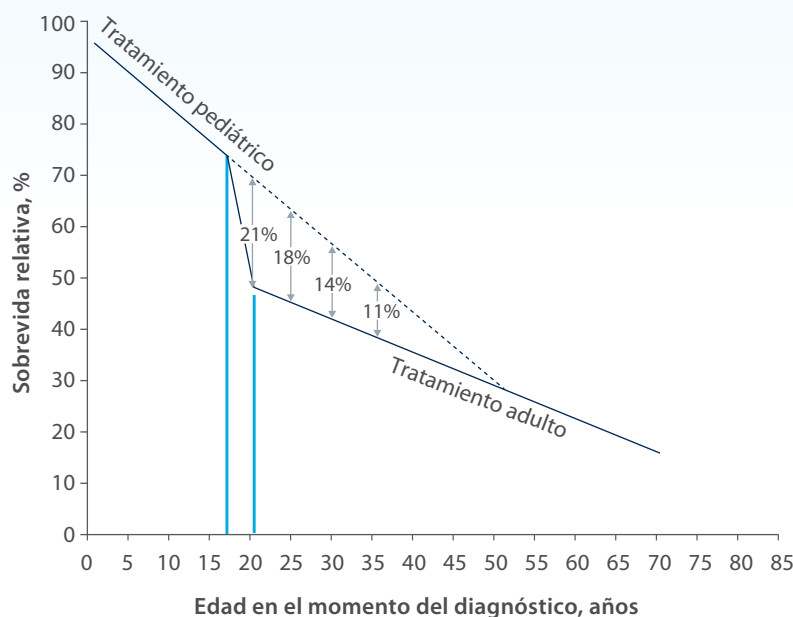
# Se observa una 'caída significativa de la sobrevida' entre los 17 y los 21 años de edad en pacientes con LLA

- ◆ En los EE. UU., las tasas de sobrevida de pacientes con LLA disminuyen con la edad y se ubican en el 75%, 48% y 15% a los 17, 20 y 70 años, respectivamente.
- ◆ La tasa de sobrevida entre los 17 y los 70 años cae un 60%, y el 45% de esa caída se observa en los primeros 3 años (entre los 17 y los 20 años de edad).
- ◆ Esta caída abrupta de la sobrevida se explica en parte por la creciente incidencia de subtipos de LLA con mal pronóstico (por ej., LLA Filadelfia-like) en adolescentes y adultos jóvenes, y la transición de centros de tratamiento pediátrico a tratamiento adulto durante esta franja de edad.
- ◆ El uso de tratamientos pediátricos en la adultez podría aumentar un 21% la tasa de sobrevida a 5 años a la edad de 20 años, y un 18%, 14% y 11% a la edad de 25, 30 y 35 años, respectivamente.

Tasa de sobrevida relativa a 5 años de pacientes con LLA según año único de diagnóstico, 2000–2007, a partir de datos del programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* 18<sup>2,3</sup>



La regresión se generó mediante el análisis de puntos de unión, que identifica cambios de tendencia. Los datos muestran que la sobrevida de los pacientes con LLA en EE. UU. es trifásica, con puntos de unión en las edades de 17 y 20 años.



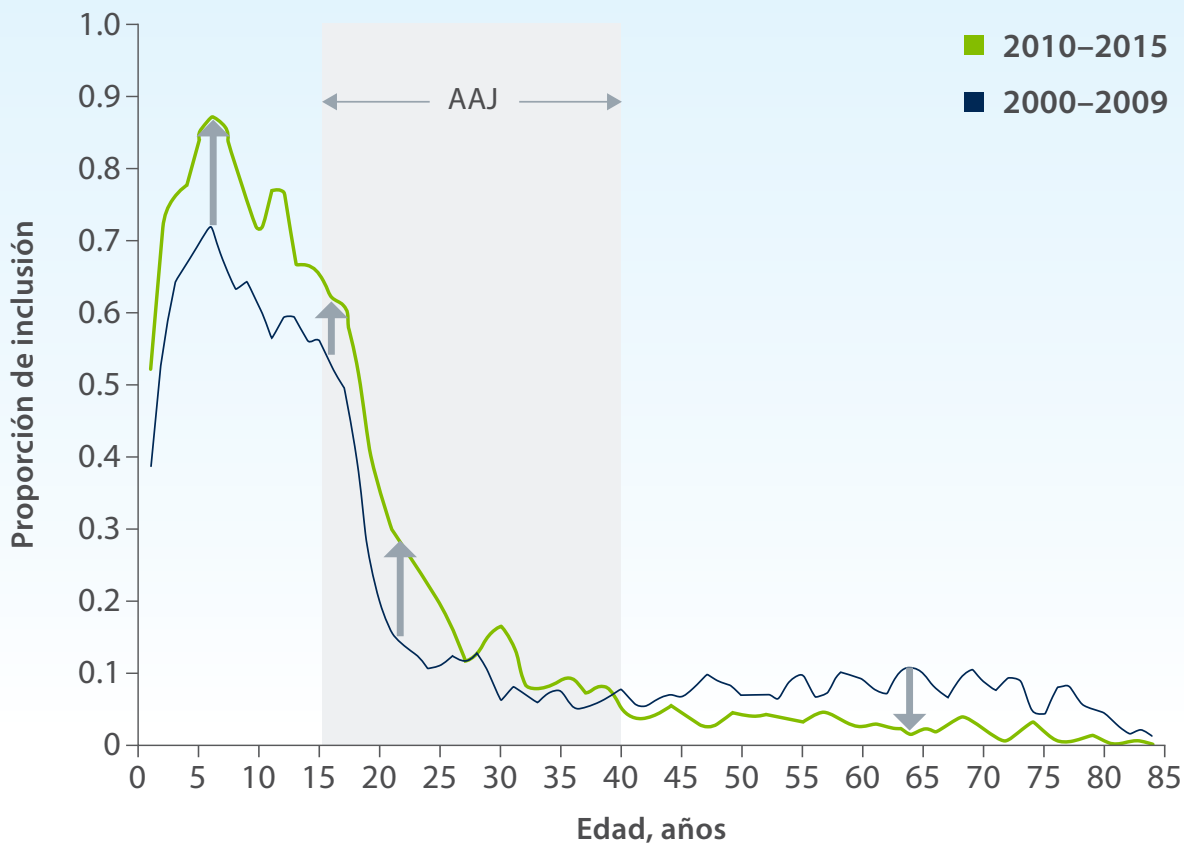
La línea discontinua diagonal es una extensión de la regresión de la sobrevida en niños, que demuestra que continuar los tratamientos pediátricos en la adultez puede mejorar las tasas de sobrevida.



## Necesidad de inclusión de adolescentes y adultos jóvenes con LLA en los ensayos clínicos

- ◆ Existe una caída abrupta de la tasa de inclusión en los ensayos clínicos de adolescentes y adultos jóvenes con LLA entre 15 y 30 años de edad.
  - Aunque desde 2010 se observa un cambio de la tendencia en la tasa de inclusión de adolescentes y adultos jóvenes en ensayos clínicos.
- ◆ La disminución de la tasa de inclusión, junto con una caída abrupta similar en cuanto a derivaciones (reducción de la derivación a centros académicos), coincide con la menor tasa de supervivencia. Esta superposición indica una fuerte relación de causa-efecto que señala que la falta de reclutamiento de adolescentes y adultos jóvenes en ensayos clínicos puede explicar las peores tasas de supervivencia.
- ◆ En consecuencia, la Red Oncológica Nacional Integral de EE. UU. (National Comprehensive Cancer Network) recomienda que se incluyan adolescentes y adultos jóvenes con LLA con cromosoma Filadelfia negativo de reciente diagnóstico en ensayos clínicos o en tratamientos de inspiración pediátrica.

### Proporción de inclusión estimada en ensayos nacionales para el tratamiento de LLA en los períodos de 2000 a 2009 y de 2010 a 2015 patrocinados por el Instituto Nacional del Cáncer



Los datos según un solo año de la edad de los pacientes se extrajeron del Programa de Evaluación de Tratamientos Oncológicos del Instituto Nacional del Cáncer. Las curvas de proporción de inclusión son medias de la edad en curso a 2 años. Las flechas significan cambios de tendencia entre 2000-2009 y 2010-2015. AAJ, adolescentes y adultos jóvenes.

## Comparación de tratamientos pediátricos vs adultos

◆ Los adolescentes y adultos jóvenes con LLA o LBL bajo tratamientos pediátricos por lo general alcanzan resultados más favorables que aquellos que siguen tratamientos para adultos.

Un total de 25 estudios, entre ellos 16 estudios comparativos, 9 informes no comparativos y 1 metanálisis, investigaron el uso de tratamientos pediátricos en pacientes adultos con LLA o LBL en 13 países de cuatro continentes.

De 16 comparaciones, 13 —incluido el metanálisis— favorecieron el tratamiento pediátrico y los 9 informes no comparativos arrojaron resultados similares respecto del tratamiento pediátrico.

Un metanálisis de 11 de estos informes, que incluyó 2489 pacientes, concluyó que los tratamientos pediátricos presentan mayores tasas de remisión completa, de sobrevida sin recaída, y de sobrevida global estadísticamente significativas

En resumen, todos menos 2, de 25 estudios y 1 metanálisis que compararon regímenes terapéuticos en niños y adultos, demostraron de manera sistemática la superioridad del tratamiento pediátrico para adolescentes y adultos jóvenes con LLA o LBL. Como consecuencia, cada vez más se recurre a tratamientos pediátricos para tratar adultos con LLA.

## Desafíos del tratamiento pediátrico



### Complejidad del tratamiento pediátrico de la LLA

- ◆ Al cabo de más de medio siglo de ensayos clínicos de tratamientos pediátricos, entre ellos al menos 160 ensayos de fase III en EE. UU., el tratamiento pediátrico de la LLA se ha transformado en regímenes complejos, multifásicos, basados en el riesgo, mucho más sofisticados que la mayoría de los regímenes para adultos.
  - Los desafíos que enfrentan los oncólogos que tratan adultos cuando pasan a un tratamiento pediátrico hacen necesario que los oncólogos pediatras los formen, los capaciten y les brinden apoyo directo.
  - Los oncólogos que tratan adultos se benefician de la colaboración y el apoyo de oncólogos pediatras para superar estos problemas, mejorando sus conocimientos de la complejidad del tratamiento pediátrico y aplicando modificaciones organizativas de sus centros de atención para facilitar la prestación eficaz y manejable del tratamiento pediátrico.



### Toxicidades de la asparaginasa

- ◆ La asparaginasa constituye un tratamiento clave en pacientes pediátricos, que contribuye sustancialmente a una mejor sobrevida, y se ha comprobado que tiene una relación riesgo/beneficio favorable con respecto a la toxicidad en adolescentes y adultos jóvenes con LLA o LBL.
  - No obstante, las toxicidades provocadas por la asparaginasa, como la disfunción hepática, la pancreatitis y las coagulopatías, son más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes que en pacientes pediátricos<sup>4-6</sup>.
  - Estas toxicidades requieren adoptar guías de prevención y tratamiento para optimizar los resultados sin comprometer la seguridad del paciente.
- ◆ Un claro desafío para los oncólogos que tratan adultos y no están familiarizados con el uso de la asparaginasa es el aprendizaje del manejo de la prevención y tratamiento de las toxicidades.



## Consideraciones clave a partir del artículo

La evidencia acumulada respalda el uso de tratamientos de inspiración pediátrica para tratar adolescentes y adultos jóvenes con LLA y LBL o derivación a un centro que siga un protocolo institucional o nacional adaptado a este grupo de pacientes.

Se necesita desarrollar ensayos clínicos específicos para adolescentes y adultos jóvenes; es de suma importancia estimular su participación, con el fin de mejorar la duración de la supervivencia y la calidad de vida.

Es esencial la colaboración entre oncólogos que tratan niños y adultos para optimizar el tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes con LLA y LBL.

### Referencias:

1. ONCASPAR (pegaspargasa) Prospecto actualizado Octubre 2020.
2. Programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Instituto Nacional del Cáncer. SEER\* Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs. Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, presentación de noviembre de 2016 (2000-2014) Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2015 Counties, Instituto Nacional del Cáncer, DCCPS, Surveillance Research Program, publicado en abril de 2017, a partir de la presentación de noviembre de 2016.
3. Kim HJ et al. [la corrección publicada aparece en Stat Med. 2001;20(4):655]. *Stat Med.* 2000;19(3):335–351.
4. Rytting ME et al. *Am J Hematol.* 2016;91(8):819-823.
5. DeAngelo DJ et al. *Blood.* 2015;126(23):80. Resumen 80.
6. Rizzari C et al. *Hematol Rep.* 2014;6(3):5554.

NUEVA FÓRMULA LIOFILIZADA

# ONCASPAR<sup>®</sup> (pegaspargasa): fuente de potencia durante todo el tratamiento

## La remisión es posible en los casos de LLA

ONCASPAR<sup>®</sup> brinda a los pacientes la oportunidad de alcanzar remisión completa como componente esencial del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en las etapas de inducción y consolidación.



INDUCCIÓN >

CONSOLIDACIÓN >

MÁS ALLÁ >

ONCASPAR<sup>®</sup> (Pegaspargasa) 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

**COMPOSICION:** cada vial de Oncaspar® contiene 3.750 unidades (U) de pegaspargasa, conjugado covalente de L-asparaginasa derivada de *Escherichia coli* con monometoxipolietilenglicol. Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 750 U de pegaspargasa (750 U/ml). **INDICACION:** 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. **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:** Oncaspar® debe ser prescripto y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Oncaspar® se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos. **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  $\leq 21$  años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar®)/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar®)/m<sup>2</sup> 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. **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. 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 %. 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®. **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. Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa. **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican a continuación. 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 (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. **Muy frecuentes:** neutropenia febril, pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas, hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica, peso disminuido, hipalbuminemia, 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, apetito disminuido, hiperglucemia, sarpullido, embolia\*\*. **Frecuentes:** anemia, coagulopatía, vómitos, estomatitis, ascitis, hepatotoxicidad, hígado graso, infecciones, sepsis, tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dolor en las extremidades crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope, hipoxia, trombosis\*\*\*. **Frecuencia no conocida:** insuficiencia de médula ósea, pseudoquistes pancreáticos, parotiditis\*, necrólisis epidérmica tóxica\*, pirexia, urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, hiperamonemia, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, somnolencia, temblor\*, estado de confusión, insuficiencia renal aguda\*, accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior, shock anafiláctico. **Raras:** pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica, necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

\* Reacciones adversas observadas con otras asparagininas de la misma clase

\*\* Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFC1 11001

\*\*\* Trombosis del SNC

**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. 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 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. 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®. 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. 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 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 hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis. **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). 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. **Mielosupresión:** la pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6mercaptopurina). 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. 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. **Contenido de sodio:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio". **PRECAUCIONES:** 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. **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 teratogénica. 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. **PRESENTACIONES:** Cada envase contiene 1 vial. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Elaborado en Lyophilization Services of New England INC. 25 Commerce Drive West, Bedford, New Hampshire, 03110, EEUU. Acondicionado en Exlelad, Inc. 6925 Guion Road - Indianapolis - Indiana 46268, EE. UU. Representante e Importador: **SERVIER ARGENTINA S.A.**, Av. Castañares 3222 - CABA. Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. [www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar). Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.758. Última revisión: Octubre/2020