

ELSPAR®
asparaginase

Forma farmacêutica e Apresentação

Frasco-ampola de 10 ml com Pó líofilo Injetável

Via intravenosa e intramuscular – USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de ELSPAR® contém:

asparaginase.....10.000 UI

excipientes q.s.p..... 1 ml

Excipientes: manitol

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

Em um número significativo de pacientes com leucemia aguda, particularmente a leucemia linfocítica, as células malignas dependem de uma fonte exógena de asparagina para sobreviver. As células normais, no entanto, são capazes de sintetizar asparagina de forma a serem menos afetadas pela rápida depleção produzida pelo tratamento com a enzima asparaginase. Este é um enfoque terapêutico único, com base em um defeito metabólico na síntese da asparagina de algumas células malignas. ELSPAR®, derivado da *Escherichia coli*, é eficaz na indução de remissões em alguns pacientes com leucemia linfocítica aguda.

Teste de Dependência à Asparagina

Um teste de dependência à asparaginase têm sido utilizado durante os estudos de investigação. Nesse teste foi demonstrado que as células leucêmicas obtidas de algumas culturas de medula óssea necessitavam de asparagina in vitro, indicando sensibilidade ao tratamento com asparaginase in vivo. Porém, dados atuais indicam que a correlação entre a dependência de asparagina nos referidos testes e a resposta final à terapia é suficientemente baixa para que o teste não seja recomendado como parâmetro para seleção de pacientes para tratamento.

Farmacocinética e Metabolismo

Em um estudo em pacientes com câncer metastático e leucemia, os níveis plasmáticos iniciais de L-asparaginase, em seguida à administração intravenosa, foram correlacionados à dose. A administração diária resultou em aumento cumulativo dos níveis plasmáticos. A meia-vida plasmática variou de 8 a 30 horas, não parecendo haver influência da posologia, seja única ou repetida, nem podendo ser correlacionada com sexo, idade, superfície corpórea, função hepática ou renal, diagnóstico ou extensão da doença. O volume de distribuição aparente foi de aproximadamente 70 a 80% do volume plasmático estimado. Houve um lento movimento da asparaginase extracelular do espaço vascular para o extravascular. Foi detectada L-asparaginase na linfa. Os níveis líquidos foram menores que 1% dos níveis plasmáticos. Apenas traços apareceram na urina. Em um estudo em que pacientes com leucemia e câncer metastático receberam L-asparaginase intramuscular, os níveis plasmáticos máximos de asparaginase foram alcançados 14 a 24 horas após a administração. A meia-vida plasmática foi de 39 a 49 horas. Não foi detectada asparaginase na urina.

Toxicologia Animal:

Um estudo de um mês quanto à toxicidade intravenosa de ELSPAR® em cães, nas doses de 250, 1.000 e 2.000 UI/Kg/dia, revelou redução da proteína total sérica e da albumina com perda de peso na dosagem mais alta e anorexia, vômitos e diarreia em todas as dosagens. Um estudo semelhante em macacos, nas dosagens de 100, 300 e 1.000 UI/kg/dia, também revelou redução das proteínas séricas totais e da albumina, acompanhada de perda de peso com a dose mais alta. Retenção de bromossulfaleína e alterações gordurosas do fígado foram observadas em macacos com as doses de 300 e de 1.000 UI/kg/dia. O coelho foi sensível de forma não habitual a ELSPAR®, uma vez que uma dose de 1.000UI/kg causou hipocalcemia associada a necrose das células da paratireóide, convulsões e óbito em cerca de um terço (1/3) dos animais. Alguns coelhos que morreram apresentavam pequenos nódulos hemorrágicos no timo e nos nódulos linfáticos e necrose dos centros germinativos dos nódulos linfáticos e do baço. A administração intravenosa de gluconato de cálcio melhorou ou até mesmo evitou os efeitos adversos.

Foram observadas alterações das ilhotas pancreáticas (não caracterizando pancreatite), variando de edema até necrose nos estudos de toxicidade intravenosa aguda em coelhos (doses de 12.500 a 50.000 UI/kg), mas não foram vistas nos coelhos que receberam 1.000 UI/kg. As alterações anatômicas e a hipocalcemia

encontradas nos coelhos não foram observadas em estudos subagudos em cães e macacos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

ELSPAR[®] foi avaliado como parte da terapia de combinação para indução da primeira remissão em 823 pacientes da pediatria com leucemia linfoblástica aguda ou leucemia indiferenciada aguda previamente não tratada, a uma dose de 6.000 UI/m² administrada por via intramuscular, 3 vezes por semana, em um total de 9 doses⁴. Dos 815 pacientes avaliados, 758 (93%) obtiveram uma remissão completa. Essa taxa de resposta representa um aumento estatisticamente significativo no número de pacientes que conseguiram uma remissão completa quando comparado com os resultados de um estudo anterior em uma população semelhante de pacientes que utilizou os mesmos componentes da terapia de combinação sem o ELSPAR[®]²¹. O efeito adverso mais conveniente observado foi a L-asparaginase induzindo a hiperglicemia que ocorreu em, aproximadamente, 2,5% dos pacientes tratados. Outros efeitos adversos relatados incluíram pequenas reações alérgicas, hipofibrinogenemia e pancreatite aguda. Vinte e seis (3,2%) dos 815 pacientes avaliáveis morreram durante a fase de indução, principalmente devido à infecção. No entanto, a adição do ELSPAR[®] não aumentou de maneira significativa a taxa de morbidade ou de mortalidade do regime de indução padrão.

INDICAÇÕES

ELSPAR[®] é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica aguda. Este agente é principalmente útil em combinação com outros agentes quimioterápicos para a indução de remissões da enfermidade em pacientes pediátricos. ELSPAR[®] não deve ser usado como único agente de indução, a não ser que a terapia combinada seja considerada apropriada. ELSPAR[®] não é recomendado para tratamento de manutenção.

CONTRA-INDICAÇÕES

ELSPAR[®] é contra-indicado para pacientes com pancreatite ou histórico de pancreatite. Têm sido relatados casos de pancreatite hemorrágica aguda, algumas vezes fatais, após o uso de asparaginase. A asparaginase também é contra-indicada para pacientes que tiveram reações anafiláticas prévias ao medicamento.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Dessensibilização

Deve ser realizada antes da administração da primeira dose de ELSPAR[®] no início do tratamento em reatores positivos e em casos de repetição de tratamento de qualquer paciente cujo tratamento é julgado necessário, após cuidadosa avaliação do aumento de risco de reações de hipersensibilidade. A dessensibilização rápida do paciente pode ser tentada com a administração intravenosa de ELSPAR[®] em quantidades aumentadas progressivamente, sendo que as devidas precauções devem ser tomadas para tratar uma reação alérgica aguda, caso ocorra. Um esquema relatado começa com um total de 1 UI por via IV, dobrando-se a dose a cada 10 minutos, desde que não tenha havido nenhuma reação, até que a quantidade total acumulada se iguale às doses planejadas para aquele dia.

Para conveniência, a seguinte tabela é incluída para calcular o número de doses necessárias para se atingir a dose total diária do paciente

INJEÇÃO NÚMERO	DOSE DE ELSPAR® EM U.I.	DOSE TOTAL ACUMULADA
1	1	1
2	2	3
3	4	7
4	8	15
5	16	31
6	32	63
7	64	127
8	128	255
9	256	511
10	512	1.023
11	1.024	2.047
12	2.048	4.095
13	4.096	8.191
14	8.192	16.383
15	16.384	32.767
16	32.768	65.535
17	65.536	131.071
18	131.072	262.143

Por exemplo:

Um paciente pesando 20 kg
deve receber 200 UI/kg
(dose total 4.000 UI) e
tomar as injeções 1 a 12
durante a dessensibilização

Como um componente de esquemas de indução por agentes múltiplos selecionados, ELSPAR® pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. Quando administrada por via intravenosa, essa enzima deve ser dada por um período não menor do que trinta minutos em via colateral de soro fisiológico já em uso ou de glicose 5%. ELSPAR® apresenta pouca tendência para flebite quando administrado por via intravenosa. Reações anafiláticas requerem o uso imediato de epinefrina, oxigênio e esteróides por via intravenosa. Quando ELSPAR® for administrado por via intramuscular, o volume máximo em cada local da injeção deve ser de 2 ml. Se o volume necessário for maior do que 2 mL, deverá então ser injetado em dois locais diferentes. Interações desfavoráveis de ELSPAR® têm ocorrido com alguns agentes antitumorais. Portanto, recomenda-se que ELSPAR® seja usado em esquemas de associação somente por médicos familiarizados com os benefícios e riscos de um dado esquema de tratamento. Durante o período da sua inibição da síntese protéica e da duplicação celular, ELSPAR® pode interferir com a ação de medicamentos, tais como o metotrexato, que requerem duplicação celular para seus efeitos letais. ELSPAR® pode ainda interferir na detoxificação enzimática de outras drogas, principalmente no fígado.

Esse medicamento pode ter propriedades tóxicas e deve ser manuseado e administrado com cuidado. Deve ser administrado por via intramuscular ou via intravenosa. A inalação de pós ou vapores e o contato com a pele e as mucosas, especialmente a dos olhos, devem ser evitados. Equipamento de proteção apropriado deve ser utilizado sempre que ELSPAR® for manuseado.

Os medicamentos para uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas em suspensão e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco permitirem. Quando reconstituído, ELSPAR® deve ser uma solução límpida e incolor. Se estiver turva, descarte-a.

Para Uso Intravenoso

Reconstituir com água estéril para injeção ou com cloreto de sódio para injeção. O volume recomendado para reconstituição é de 5 mL para ampolas de 10.000 UI. Não há inativação da enzima com agitação comum do frasco. A solução pode ser usada para administração intravenosa direta em um prazo de 8 horas

após sua preparação. Para a administração por infusão, as soluções devem ser diluídas em soluções isotônicas, cloreto de sódio ou glicose a 5%. Estas soluções também devem ser infundidas em um prazo de 8 horas e somente se estiverem límpidas. Ocasionalmente, pode surgir um número muito pequeno de partículas fibrosas gelatinosas. A filtração por meio de um filtro de 5 micra durante a administração removerá as partículas sem resultar em perda de potência. Alguma perda de potência foi observada com o uso de filtro de 0,2 micra.

Para Uso Intramuscular

Quando ELSPAR® for administrado por via intramuscular, de acordo com o programa citado no esquema de indução, a reconstituição é realizada acrescentando-se 2 mL de cloreto de sódio injetável a uma ampola de 10.000 UI. A solução resultante deve ser usada em um prazo de 8 horas e deve ser límpida.

Manuseios especiais

A L-asparaginase pode ser irritante aos olhos, à pele e ao trato respiratório superior. Foi também demonstrado ser embriotóxico e teratogênico por via intravenosa em estudos animais. Em razão das propriedades tóxicas potenciais do medicamento, precauções apropriadas, incluindo o uso de equipamento de segurança apropriado, são recomendadas para a preparação e para a administração de ELSPAR®. A inalação de pós ou vapores e o contato com a pele e as mucosas, especialmente a dos olhos, devem ser evitados. O Instituto Nacional de Saúde atualmente recomenda que a preparação de medicamentos antineoplásicos injetáveis deve ser feita em uma cabine de fluxo laminar de segurança biológica Classe II. Pessoas que preparam medicamentos dessa classe devem vestir roupas químico-resistentes, luvas impermeáveis, óculos de segurança, avental fechado na frente com punhos sanfonados e proteção para os pés. Roupas adicionais devem ser utilizadas com base na tarefa a ser realizada (por exemplo, mangas de proteção, aventais, luvas de proteção, roupas descartáveis) para evitar exposição da pele e inalação de vapores e pós. Técnicas apropriadas devem ser utilizadas para remover as roupas potencialmente contaminadas.

Várias outras diretrizes para manuseio e descarte adequados de medicações antineoplásicas têm sido publicadas e devem ser consideradas.

Medidas para contatos acidentais

Caso um contato acidental com os olhos ocorra, deve ser realizada imediatamente a irrigação abundante por no mínimo 15 minutos com água, solução oftálmica balanceada ou solução salina normal, seguida prontamente por uma consulta oftálmica. Caso um contato acidental com a pele ocorra, a parte afetada deve ser lavada imediatamente com água e sabão. Deve-se procurar avaliação médica. Se inalado, sair da área de exposição e procurar avaliação médica (veja Precauções Gerais).

Cuidados de Conservação

Manter sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C. ELSPAR® não contém conservantes. A solução reconstituída, mas ainda não usada, deve ser mantida entre 2°C e 8°C e descartada após 8 horas ou antes, se houver turvação.

POSOLOGIA

Esquemas Recomendados de Indução

Quando em uso de agentes quimioterápicos combinados para obter remissões em pacientes com leucemia linfocítica aguda, procuram-se esquemas terapêuticos que ofereçam maior possibilidade de sucesso e que também evitem toxicidade cumulativa excessiva ou interações negativas entre os medicamentos. Um dos seguintes esquemas de combinação incluindo o ELSPAR® é recomendado para leucemia linfocítica aguda na infância.

Nos esquemas abaixo, o Dia 1 é considerado o 1º dia de tratamento.

Esquema 1

Prednisona: 40 mg/metro quadrado de superfície corpórea (m²), por dia, por via oral, divididos em 3 doses durante 15 dias, seguidas por diminuição progressiva das doses, como segue: 20 mg/m² durante 2 dias, 10 mg/m² durante 2 dias, 5 mg/m² durante 2 dias, 2,5 mg/m² durante 2 dias e então descontinuação total.

Sulfato de vincristina: 2 mg/m² por via intravenosa, 1 vez por semana, nos dias 1, 8 e 15 do período de tratamento. A máxima dose única não deve exceder 2,0 mg.

asparaginase: 1.000 UI/kg/dia por via intravenosa, durante 10 dias sucessivos, começando no dia 22 do período de tratamento.

Esquema 2

Prednisona: 40 mg/m², por dia, via oral, divididos em 3 doses durante 28 dias (a dose total diária deve ser próxima a 2,5 mg), sendo descontinuada gradativamente por um período de 14 dias.

Sulfato de vincristina: 1,5 mg/m² por via intravenosa, 1 vez por semana por 4 doses, nos dias 1, 8, 15 e 22 do período de tratamento. A dose única máxima não deve exceder 2,0 mg.

asparaginase: 6.000 U.I./m², por via intramuscular, nos dias 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 e 28 do período de tratamento.

Quando se obtém a remissão por qualquer dos esquemas acima, deve-se instituir o tratamento de manutenção apropriado. ELSPAR[®] não deve ser usado como parte do esquema de manutenção. Os esquemas acima não afastam a necessidade de tratamento especial, visando à prevenção de leucemia do sistema nervoso central.

Deve-se notar que ELSPAR[®] tem sido usado em outros esquemas de combinação, que não aqueles recomendados acima. É importante lembrar que quando ELSPAR[®] é administrado por via intravenosa simultânea ou imediatamente antes da aplicação de vincristina e prednisona, pode haver aumento de toxicidade. Os médicos, usando um dado esquema, devem estar minuciosamente familiarizados com seus benefícios e riscos. Não existem informações clínicas suficientes para recomendar o uso de esquemas de combinação em adultos. Há relato de maior toxicidade por asparaginase em adultos do que em crianças.

O uso de ELSPAR[®] como único agente de indução deve ser feito somente em uma situação pouco comum, quando o esquema combinado é inapropriado em razão de toxicidade ou outros fatores especificamente relacionados com determinado paciente ou em casos de refratariedade a outro tratamento. Quando ELSPAR[®] for usado como único agente de indução, tanto em crianças como em adultos, a posologia recomendada é de 200 UI/kg/dia por via intravenosa, durante 28 dias. Quando foram obtidas remissões completas com esse esquema, elas foram de curta duração: 1 a 3 meses. ELSPAR[®] tem sido usado como único agente de indução em outros esquemas. Os médicos que usarem um dado esquema terapêutico devem estar totalmente familiarizados com seus benefícios e seus riscos. Pacientes submetidos a tratamento de indução devem ser cuidadosamente monitorados e o esquema terapêutico ajustado de acordo com a resposta e a toxicidade. Tais ajustes devem sempre envolver diminuição das doses de um ou mais agentes ou mesmo a suspensão, dependendo do grau de toxicidade. Os pacientes que já receberam uma série de ELSPAR[®], se novamente tratados, têm maior risco de reações de hipersensibilidade. Portanto, a repetição do tratamento somente deve ser instituída quando o benefício for bem avaliado em relação ao aumento de risco.

Teste intradérmico

Em razão da ocorrência de reações alérgicas, o teste intradérmico deve ser realizado antes da administração inicial de ELSPAR[®] e quando ELSPAR[®] é dado após o intervalo de uma semana ou mais entre as doses. A solução para o teste intradérmico pode ser preparada como segue: reconstitua o conteúdo de uma ampola de 10.000 UI com 5 mL de diluente. Retire dessa solução (2000 UI/mL) 0,1 mL e coloque em outra ampola que contenha 9,9 mL de diluente, tendo portanto uma solução para teste intradérmico de aproximadamente 20,0 UI/mL. Use 0,1 mL desta solução (mais ou menos 2,0 UI) para o teste intradérmico. O local do teste deve ser observado pelo menos por uma hora até o aparecimento de pápula ou eritema, sendo que qualquer um dos dois indica uma reação positiva. Uma reação alérgica, mesmo a uma dose de teste intradérmico, pode ocorrer raramente em certos indivíduos sensibilizados. O teste intradérmico negativo não afasta a possibilidade de desenvolvimento de reações alérgicas.

Dose Máxima

A dose máxima recomendada para o uso seguro do ELSPAR[®] ainda não foi formalmente estabelecida nas experiências clínicas com humanos. Na experiência pós-comercialização, um relatório publicado descreve um caso de hepatotoxicidade severa não fatal em um paciente adulto com diabetes mellitus que recebeu 1.000 UI/kg (80.000 unidades) por dia de ELSPAR[®] por 8 dias em combinação com a vincristina e a prednisona. Nos estudos pré-clínicos, a DL₅₀ intravenosa aguda do ELSPAR[®] nos camundongos foi de cerca de 500.000 UI/kg e nos coelhos foi de cerca de 22.000 UI/kg.

Vias de Administração

ELSPAR[®] deve ser administrado por via intramuscular ou via intravenosa.

Equivalência em peso entre o composto químico da apresentação farmacêutica com a substância terapeuticamente ativa

asparaginase ----- 10.000 UI/frasco

manitol ----- 80 mg/frasco

ADVERTÊNCIAS

ELSPAR® deve ser administrado a pacientes em hospitais sob supervisão médica, qualificada, com treinamento e experiência na administração de quimioterápicos para câncer, em razão da possibilidade de reações graves, incluindo anafilaxia e morte súbita. O médico deve estar preparado para tratar a anafilaxia a cada administração do medicamento. No tratamento de cada paciente, o médico deve analisar cuidadosamente a possibilidade de obter benefício terapêutico em relação ao risco de toxicidade. Procedimentos especiais de manuseio devem ser seguidos.

Reações alérgicas à asparaginase são freqüentes e podem ocorrer no ciclo inicial da terapia. Essas reações não são totalmente previsíveis com base no teste intradérmico. Têm havido casos de anafilaxia e óbito mesmo em recinto hospitalar com profissionais experientes. Uma vez que o paciente tenha recebido ELSPAR® como parte de um regime de tratamento, a repetição do tratamento com esse agente, posteriormente, aumenta o risco de reações de hipersensibilidade. Nos pacientes comprovadamente hipersensíveis à asparaginase, por meio do teste intradérmico e em pacientes que tenham sido tratados anteriormente com o medicamento, o tratamento somente deverá começar ou recomeçar após ter sido feita uma dessensibilização com êxito e, mesmo assim, só se o médico julgar que o possível benefício seja maior do que o elevado risco. A própria dessensibilização pode acarretar riscos (veja POSOLOGIA - Teste intradérmico). Em vista da imprevisibilidade das reações adversas à asparaginase, o seu uso deve ser realizado somente em recintos hospitalares. A asparaginase tem efeito adverso na função hepática na maioria dos pacientes. O tratamento com asparaginase pode agravar o comprometimento hepático preexistente, causado por tratamento prévio ou doença subjacente. Por isso, há uma possibilidade da asparaginase aumentar a toxicidade de outras medicações. A administração de ELSPAR® por via intravenosa simultaneamente ou logo antes do uso de vincristina e prednisona pode estar associada com toxicidade aumentada (veja POSOLOGIA, Esquemas Recomendados de Indução).

Não há estudos de ELSPAR® (asparaginase) administrado por vias não recomendadas. Portanto, para segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular ou via intravenosa.

ELSPAR® é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez.

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista”.

Precauções Gerais

Este medicamento pode ter propriedades tóxicas e tanto o pó como a solução devem ser manuseados e administrados com cautela. ELSPAR® pode ser irritante aos olhos, à pele e ao trato respiratório superior. A inalação do pó ou vapores e o contato com a pele e as mucosas, especialmente dos olhos, devem ser evitados. Em caso de contato, lave com grande quantidade de água, solução salina ou solução salina balanceada para irrigação oftálmica por 15 minutos, seguida de avaliação oftalmológica imediata. Se ocorrer contato com a pele, a parte afetada deve ser lavada imediatamente com água e sabão e o indivíduo deverá ser submetido à avaliação médica imediatamente. Em caso de inalação, remover o indivíduo da exposição e submetê-lo à avaliação médica imediatamente. Em experimentos com animais, foi relatado que a asparaginase tem atividade imunossupressora. Deve-se, portanto, considerar a possibilidade de que o uso no homem pode predispor a infecções. Foi relatado que a toxicidade da asparaginase pode ser maior em adultos de que em crianças. (veja POSOLOGIA).

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idosos

Estudos clínicos com ELSPAR® não incluíram número suficiente de indivíduos com idade a partir de 65 anos para determinar se eles teriam resposta diferente dos indivíduos jovens. Não têm sido identificadas diferenças na resposta entre pacientes jovens e idosos, em relação a outros eventos clínicos relatados. Em geral, a escolha da dose para um indivíduo idoso deve ser realizada com cautela, geralmente iniciando com a menor dose do intervalo de dosagem utilizado, considerando a grande freqüência de doença hepática,

renal ou função cardíaca e de doenças concomitantes ou terapia com outros medicamentos.

Crianças

Foi reportada maior toxicidade da asparaginase em adultos que em crianças.

Gravidez

Em camundongos e ratos, ELSPAR® mostrou retardar o ganho de peso de mães e fetos, quando dado em dose acima de 1.000 UI/Kg (a dose humana recomendada). Foram observadas reabsorções, anormalidades grosseiras e anormalidades esqueléticas. A administração intravenosa de 50 -100 UI/kg (1/20 a 1/10 da dose humana) a coelhas prenhas no 8º e no 9º dia de gestação resultou em embriotoxicidade e anormalidades grosseiras dependentes da dose. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. ELSPAR® só deve ser usado na gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Lactação

Não se sabe se o medicamento é secretado no leite materno. Como muitos medicamentos são eliminados desta forma e em razão do potencial para reações adversas graves em lactentes com ELSPAR®, deve-se escolher entre descontinuar a lactação ou medicamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Testes Laboratoriais

A queda dos linfoblastos circulantes é freqüentemente muito marcante; as contagens de leucócitos, normais ou abaixo do normal, são freqüentemente observadas nos primeiros dias após o início da terapia. Estes valores podem estar acompanhados de elevação acentuada do nível sérico de ácido úrico. Deve-se ter em mente a possibilidade de se desenvolver nefropatia por ácido úrico. Medidas preventivas apropriadas devem ser tomadas como, por exemplo, alopurinol, aumento de ingestão hídrica e alcalinização da urina. Para orientação quanto aos efeitos da terapia, devem ser controlados freqüentemente o hemograma e o mielograma. As dosagens de amilase sérica devem ser feitas com freqüência para detectar sinais precoces de pancreatite. Se ocorrer pancreatite, o tratamento deve ser suspenso e não deve ser reiniciado. A glicemia deve ser controlada durante o tratamento com ELSPAR® pois pode ocorrer hiperglicemia.

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição de Fertilidade

A injeção intraperitoneal de 2.500 UI/Kg/dia por 4 dias, em ratos suíços recém-nascidos, resultou em pequeno aumento nos adenomas pulmonares; a leucemia linfática não aumentou. L-asparaginase em concentrações de 152-909 UI/placa não foi mutagênica no teste de mutação microbiana AMES, com ou sem ativação metabólica. Não há estudos adequados sobre os efeitos da asparaginase sobre a fertilidade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos com cultura de tecidos e estudos animais indicam que ELSPAR® pode diminuir ou mesmo abolir o efeito do metotrexato sobre células malignas. Esse efeito sobre a atividade do metotrexato persiste enquanto os níveis plasmáticos da asparagina estiverem suprimidos. Estes resultados tendem a contraindicar o uso clínico do metotrexato com ELSPAR® ou, mesmo, no período logo após o tratamento com ELSPAR®, quando os níveis plasmáticos de asparagina ainda estão abaixo do normal.

Interações com Exames Laboratoriais/Medicamentos

Foi relatada interferência da L-asparaginase na interpretação dos testes funcionais da tireóide, por meio da produção de rápida e acentuada queda nas concentrações séricas da globulina carreadora de tiroxina (TBG), no período de dois dias após a primeira dose. As concentrações séricas de TBG retornaram aos níveis de pré-tratamento no período de quatro semanas da última dose de L-asparaginase.

Interações com Alimentos/Álcool

Não foram descritas interações com alimentos e com álcool.

REAÇÕES ADVERSAS

Reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas, urticária, artralgia, dispnéia e anafilaxia aguda têm sido relatadas (veja PRECAUÇÕES). Têm ocorrido reações agudas mesmo na ausência do teste intradérmico positivo e durante manutenção contínua de níveis séricos terapêuticos de ELSPAR®. Isto pode ocorrer em função de ELSPAR® ser uma proteína bacteriana que pode induzir a produção de anticorpos nos pacientes tratados com o medicamento. Em 2 experiências clínicas projetadas prospectivamente (N = 59 e 24), aproximadamente um quarto dos pacientes desenvolveram anticorpos que se uniram ao ELSPAR® conforme medido pelos ensaios imunossorventes ligados a enzima (ELISA). As reações de hipersensibilidade clínica ao ELSPAR® observadas nos estudos tiveram a variação comum de 32,5% a 75%. Nesses estudos, as

medicações concomitantes e os esquemas de dosagem variaram. Os pacientes com reações de hipersensibilidade foram mais passíveis de produzir anticorpos do que aqueles sem as reações de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade foram associadas à depuração aumentada do ELSPAR®. A incidência de formação de anticorpos foi menor na primeira administração do ELSPAR® do que na segunda administração. A frequência da formação de anticorpos nos adultos com relação às crianças é desconhecida. Não existem informações suficientes para que se possa comentar sobre como neutralizar os anticorpos; no entanto, níveis mais elevados de anticorpos correlacionaram com uma diminuição da atividade da asparaginase. A incidência de anticorpos detectados depende muito da sensibilidade e especificidade do ensaio, as quais não foram totalmente avaliadas. Além disso, a incidência observada do anticorpo anti-asparaginase em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo amostragem do soro, ocasião, metodologia, medicações concomitantes, doença latente e grau de imunossupressão. Para essas reações, a comparação da incidência de anticorpos ao ELSPAR® com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser enganosa.

Em crianças com leucemia avançada, foi relatada incidência menor de anafilaxia com a administração intramuscular, embora houvesse uma incidência maior de reações de hipersensibilidade mais leve do que com a administração intravenosa. Hipertermia fatal tem sido relatada. Pancreatite, às vezes fulminante, já ocorreu durante ou após a terapia com ELSPAR®. Há referências de hiperglicemia com glicosúria e poliúria, embora em baixa incidência. Acetona, urinária e sérica, geralmente estão ausentes ou insignificantes nestes pacientes; portanto, esta síndrome assemelha-se à hiperglicemia não cetótica hiperosmolar induzida por vários outros agentes. Geralmente esta complicação responde à suspensão de ELSPAR®, ao uso ponderado de líquidos intravenosos e insulina, mas pode eventualmente ser fatal. Além da hipofibrinogenemia, há relato de depressão de vários outros fatores da coagulação. Tem sido mais marcante a queda dos níveis séricos dos fatores V e VIII e a diminuição variável dos fatores VII e IX. Tem ocorrido, em incidência menor, diminuição das plaquetas circulantes que, com o aumento dos níveis séricos dos produtos de degradação da fibrina no soro, pode indicar o desenvolvimento de coagulopatia de consumo. Sangramentos têm sido um problema somente em uma minoria de pacientes com coagulopatia demonstrável. No entanto, têm sido relatadas hemorragias intracranianas e hemorragias fatais associadas a níveis baixos de fibrinogênio. Tem ocorrido também aumento da atividade fibrinolítica, aparentemente de natureza compensatória. Alguns pacientes têm apresentado efeitos no SNC que consistem de depressão, sonolência, fadiga, coma, confusão, agitação e alucinações, variando de alterações leves a graves. Raramente tem ocorrido uma síndrome tipo Parkinson, com tremores e aumento progressivo do tônus muscular. Estes efeitos colaterais geralmente cedem espontaneamente, após a suspensão do tratamento. O tratamento com ELSPAR® está associado ao aumento da amônia sanguínea pela conversão de asparagina em ácido aspártico pela enzima. Não existe correlação clara entre o grau de elevação dos níveis da amônia sanguínea e o aparecimento de alterações do SNC. Podem ocorrer: calafrios, febre, náuseas, vômitos, anorexia, cólicas abdominais, perda de peso, cefaléia e irritabilidade, mas geralmente leves. Azotemia, geralmente pré-renal, ocorre frequentemente. Insuficiência renal aguda e insuficiência renal fatal têm sido relatadas durante o tratamento. Ocorreu proteinúria, mas não frequentemente. Há referência a uma variedade de anormalidades da função hepática, incluindo elevações da TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubinas direta e indireta e diminuição da albumina sérica, do colesterol (total e ésteres) e do fibrinogênio plasmático. Têm ocorrido elevações e diminuições de lípidos totais. Hipoalbuminemia acentuada associada a edema periférico foi relatada. Essas anomalias, no entanto, geralmente são reversíveis com a suspensão do tratamento e mesmo alguma reversão pode ocorrer durante o tratamento. Alterações gordurosas do fígado foram documentadas por biópsia. Síndrome da má absorção tem sido relatada. Raramente foi observada depressão transitória da medula óssea, evidenciada pelo atraso na normalização dos níveis de hematócrito e hemoglobina em pacientes em processo de remissão hematológica da leucemia. Há relato de leucopenia acentuada.

“Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.”

SUPERDOSE

A DL₅₀ aguda intravenosa de ELSPAR® para camundongos foi de aproximadamente 500.000 UI/kg e para coelhos, 22.000 UI/kg.

ARMAZENAGEM

Deve ser armazenado em temperatura entre 2°C e 8°C. ELSPAR® não contém conservantes. A solução reconstituída mas ainda não usada deve ser mantida entre 2°C e 8°C e descartada após 8 horas ou antes, se houver turvação.

-Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem externa.

Registro M.S.: 1.5626.0015.

Farmacêutica Responsável:

Patrícia Machado de Campos

CRF/RJ: 9817

Fabricado por: MERCK & CO., INC.,

770, Sumneytown Pike

West Point , PA, 19486, E.U.A.

Embalado por: Catalent Pharma Solutions,

3001 Red Lion Road, Philadelphia, PA, 19114, E.U.A.

Importado por: Laboratórios Bagó Ltda.

Rua Cônego Felipe, nº 365, Rio de Janeiro - RJ – CEP.: 22.713-010

CNPJ: 04.748.181/0001-90

Indústria Brasileira

Sob licença da Ovation Pharmaceuticals, Deerfield, IL 60015, U.S.A.

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

Uso Restrito a Hospitais.

