

Optimización del uso de asparaginasa pegilada: guía institucional para la dosificación, el control y el tratamiento

Bade NA, Lu C, Patzke CL, Baer MR, Duong VH, Law JY, Lee ST, Sausville EA, Zimrin AB, Duffy AP, Lawson J y Emadi A

A partir de una revisión de la bibliografía y la práctica actual, esta guía sobre normas de práctica fue elaborada y aplicada en el Centro Oncológico Integral Marlene and Stewart Greenebaum de la Universidad de Maryland para estandarizar la prevención, el control y el tratamiento de eventos adversos (EA) relacionados con la asparaginasa y optimizar los resultados terapéuticos sin comprometer la seguridad del paciente.

ONCASPAR® (pegaspargasa) está indicado como componente de la poliquimioterapia antineoplásica para casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños desde recién nacidos hasta los 18 años y en pacientes adultos¹.

J Oncol Pharm Pract. 2020;26(1):74–92.



Justificación

- ◆ Los regímenes a base de L-asparaginasa han sido el pilar del tratamiento de la LLA en niños desde la década de 1970.
- ◆ La incorporación de productos de asparaginasa, como la pegaspargasa, en tratamientos de inspiración pediátrica ha arrojado mejores resultados en adolescentes, adultos jóvenes y adultos (de 15 a 39 años de edad), con tasas de supervivencia sin enfermedad del 60% al 70%, en comparación con tratamientos para adultos como hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona)².
 - El uso de tratamientos de inspiración pediátrica y, en consecuencia, el uso de asparaginasa han aumentado notablemente en la población adulta.
- ◆ Si bien el uso de asparaginasa brinda una ventaja de supervivencia en niños y en adultos, la asparaginasa y la pegaspargasa parecen causar más toxicidades en adultos que en niños. En pacientes adultos se observa:
 - Mayor incidencia de aumento de la concentración de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, pancreatitis, trombosis e hipofibrinogenemia
 - Menor incidencia de hipersensibilidad y hemorragia
- ◆ No obstante, hacen falta un consenso detallado sobre las mejores prácticas y una guía con base empírica para el control y tratamiento de toxicidades relacionadas con la asparaginasa.
- ◆ Un grupo de trabajo de médicos y especialistas en farmacia clínica oncológica del Centro Oncológico Integral Marlene and Stewart Greenebaum de la Universidad de Maryland elaboró y aplicó una guía de normas de práctica para prevenir y tratar los EA relacionados con la asparaginasa.

Reacciones alérgicas

- ◆ La asparaginasa y la pegaspargasa son xenoproteínas y, por lo tanto, pueden presentar un riesgo inherente de hipersensibilidad, que abarca desde reacciones leves hasta anafilaxia.
- ◆ En adultos, se registra una incidencia de hipersensibilidad a la asparaginasa del 10% al 15%^{3,4}.
- ◆ La exposición frecuente, la inmunocompetencia del paciente y el uso de corticoesteroides durante el tratamiento afectan en gran medida el riesgo de hipersensibilidad.

Recomendaciones en caso de reacciones alérgicas⁵



Se prefiere la administración intravenosa (i.v.) a la intramuscular. Aumentar la duración de la infusión: 10% en la primera hora y 90% durante la segunda hora para reducir las reacciones de tipo alérgico.



Se administra premedicación con paracetamol 650 mg por vía oral, hidrocortisona 100 mg i.v. y difenhidramina 25 o 50 mg i.v. para minimizar las tasas de reacciones alérgicas y el cambio innecesario por asparaginasa Erwinia.



Es necesario medir los niveles de actividad de la asparaginasa para detectar la inactivación asintomática (7 días después de cada dosis de pegaspargasa).



Si se produce una reacción alérgica, interrumpir la infusión y administrar difenhidramina 50 mg i.v., hidrocortisona 100 mg i.v. y epinefrina 0,3 mg por vía subcutánea (SC) de acuerdo con un protocolo estandarizado para tratar la hipersensibilidad.



Interrumpir definitivamente la pegaspargasa y cambiar por asparaginasa Erwinia en caso de pacientes que presentan una reacción alérgica grave de grado ≥ 3 o si los niveles de actividad son $< 0,1$ UI/mL.

Hepatotoxicidad

- ◆ La hepatotoxicidad es el evento adverso más frecuente asociado con el uso de asparaginasa en adultos.
- ◆ La hepatotoxicidad por asparaginasa se manifiesta con mayor frecuencia como transaminitis y/o hiperbilirrubinemia.
- ◆ La hepatotoxicidad suele ser reversible y es poco frecuente que provoque insuficiencia hepática fulminante.

Recomendaciones en caso de hepatotoxicidad⁵



Controlar la aspartato-aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT), la bilirrubina total y la bilirrubina directa al inicio y semanalmente durante al menos 4 semanas tras cada dosis de pegaspargasa.



Los pacientes con hiperbilirrubinemia o transaminitis provocada por pegaspargasa pueden recibir pegaspargasa en ciclos subsiguientes del tratamiento si la bilirrubina/AST/ALT vuelven al rango normal y si el beneficio clínico potencial supera al riesgo.



Si la bilirrubina directa es >3 mg/dL o las pruebas de la función hepática son $>3\times$ el límite superior de la normalidad (LSN), administrar complejo de vitamina B (un comprimido) por vía oral dos veces por día y L-carnitina 50 mg/kg/día por vía intravenosa en seis dosis separadas.



No se recomienda L-carnitina oral para el tratamiento inicial de la hepatotoxicidad salvo que el paciente no tolere la carga de líquido de la administración intravenosa. La dosis de L-carnitina puede aumentarse a 100 mg/kg/día por vía intravenosa si el paciente tolera la carga de líquido.

Pancreatitis

- ◆ La pancreatitis asociada con asparaginasa es la causa más frecuente de finalización del tratamiento con asparaginasas.
- ◆ La incidencia de pancreatitis de grado ≥ 3 en niños y adolescentes se ubica entre el 2% y el 18%, mientras que se estima que el riesgo de pancreatitis de grado ≥ 2 es del 13% en la población adulta^{6,7}.
 - Hay evidencia de que el riesgo de recidiva tras la reexposición al fármaco es elevado en los niños.
- ◆ Los datos sobre el tratamiento de la pancreatitis aguda provocada por asparaginasa son escasos y el estado inmunodeprimido de estos pacientes puede limitar las opciones terapéuticas, por lo cual solo se recomienda una estrategia de seguimiento.

Recomendaciones en caso de pancreatitis⁵



Controlar la amilasa y la lipasa al inicio y 2 a 3 días tras la administración de pegaspargasa, y luego semanalmente durante al menos 4 semanas tras cada dosis de pegaspargasa.



Interrumpir definitivamente la pegaspargasa en pacientes que presentan pancreatitis clínica (por ej., vómitos o dolor abdominal grave) con elevación de la amilasa/lipasa $>3\times$ LSN durante >3 días y/o presentan un pseudoquiste pancreático. A estos pacientes no debería administrárseles ningún otro producto con asparaginasa.

Trombosis

- ◆ Se notifican con mayor frecuencia complicaciones trombóticas que hemorragia: la asparaginasa tiene un efecto más profundo en la síntesis de antitrombina en comparación con otros factores de la coagulación.
- ◆ La incidencia registrada de complicaciones trombóticas es del 6% al 34%⁸⁻¹⁰ en adultos en tratamiento con asparaginasa y la edad es un factor pronóstico de una mayor incidencia de tromboembolia venosa.
- ◆ El tratamiento con asparaginasa puede provocar deficiencia adquirida de antitrombina, por lo cual es de suma importancia la reposición de antitrombina en la trombosis aguda.

Recomendaciones para la tromboprofilaxis y el tratamiento de la trombosis⁵



Tratamiento preventivo

- ◆ Administrar enoxaparina a todos los pacientes durante al menos 4 semanas tras cada dosis de pegaspargasa: enoxaparina 40 mg SC por día en pacientes de <80 kg; enoxaparina 60 mg SC por día en pacientes de ≥80 kg*.



Control

- ◆ Controlar la concentración de antitrombina III al inicio y dos veces por semana durante al menos 4 semanas tras cada dosis de pegaspargasa o hasta que se normalicen dos niveles consecutivos a >50%[†].



Pacientes internados con estado clínico inestable: Usar heparina no fraccionada

- ◆ Objetivo de tiempo de tromboplastina parcial (TTP) de 1,5× a 2× LSN para trombosis venosa profunda de extremidad superior o asociada al catéter.
- ◆ Objetivo de TTP de 2× a 3× LSN en todas las otras trombosis si el N° de plaquetas es ≥30 K/μL[‡].



Pacientes con estado clínico estable (incluidos ambulatorios): Usar heparina de bajo peso molecular

- ◆ Enoxaparina 1 mg/kg SC dos veces por día si el N° de plaquetas es >50 K/μL.
- ◆ Enoxaparina 0,5 mg/kg SC dos veces por día si el N° de plaquetas es 30–50 K/μL.

*Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios: no estar ya en tratamiento anticoagulante; N° de plaquetas ≥30 K/μL; ausencia de hemorragia significativa; depuración de creatinina ≥30 mL/min.

[†]Reponer antitrombina III cuando la concentración sea ≤50%; dosis de antitrombina III = [(80% – % concentración actual de antitrombina III) × peso corporal en kg]/1,4.

[‡]Si el N° de plaquetas es <30 K/μL, el riesgo de hemorragia versus el beneficio de la anticoagulación se determina a criterio del médico tratante.

Hemorragia

- ◆ La coagulopatía provocada por asparaginasa se presenta con incidencia y gravedad variables. Entre las manifestaciones clínicas predominantes de la coagulopatía se encuentra la hemorragia grave.
 - Se cree que la hemorragia se produce por una baja concentración de fibrinógeno, que es crucial para la formación de coágulos y la adecuada hemostasia. El mecanismo de disminución de fibrinógeno es incierto y puede deberse a una menor producción de fibrinógeno o bien a una excesiva actividad fibrinolítica.
- ◆ La incidencia de hemorragia de cualquier grado en personas tratadas con asparaginasa, incluida la hemorragia en el sistema nervioso central y la periferia, es de entre el 2% y el 12%^{6,8,11}.

Recomendaciones en caso de hemorragia⁵



Controlar la concentración de fibrinógeno al inicio y tres veces por semana durante al menos 4 semanas tras la primera dosis de pegaspargasa, y hasta tres veces por semana según la necesidad durante al menos 4 semanas tras cada dosis posterior.

Si el fibrinógeno es <80 mg/dL, restablecer la concentración con 1 unidad de crioprecipitado y verificar la adecuada reposición midiendo el nivel de fibrinógeno post-reposición dentro de las 24 horas.

Si el fibrinógeno se encuentra en 80–150 mg/dL y el tiempo de trombina es $>1,5 \times$ LSN, aumentar el fibrinógeno con 1 unidad de crioprecipitado.



Suspender las dosis siguientes de pegaspargasa si se produce hemorragia de grado ≥ 2 junto con hipofibrinogenemia hasta que la toxicidad disminuya a un grado ≤ 1 de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos.

Referencias bibliográficas:

1. ONCASPAR (pegaspargasa) Prospecto actualizado Octubre 2020.
2. Curran E & Stock W. *Blood*. 2015;125:3702–3710.
3. Stock W et al. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:2237–2253.
4. Patel B et al. *Leukemia*. 2017;31:58–64.
5. Bade NA et al. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):74–92.
6. Aldoss I et al. *Eur J Haematol*. 2016;96:375–380.
7. Kearney SL et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:162–167.
8. Grace RF et al. *Br J Haematol*. 2011;152:452–459.
9. De Stefano V et al. *Thromb Haemost*. 2015;113:247–261;11.
10. Caruso V et al. *Blood*. 2006;108:2216–2222.
11. Hoelzer D et al *Blood*. 1984;64:38–47.

NUEVA FÓRMULA LIOFILIZADA

ONCASPAR[®] (pegaspargasa): fuente de potencia durante todo el tratamiento

La remisión es posible en los casos de LLA

ONCASPAR[®] 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[®] (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 monometoxipoliethylenglicol. 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 ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar®)/m² 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/m² de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar®)/m² 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, hipoaalbuminemia, 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 asparaginasa 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 teratógena. 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 Exelead, 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. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.758. Última revisión: Octubre/2020