



HIPERSENSIBILIDAD CONTRA PEG-ASPARAGINASA: RELEVANCIA Y ESTRATEGIAS DE MANEJO

*Hypersensitivity against PEG-Asparaginase: Relevance
and Management strategies*

Birgitte Klug Albertsen (Dinamarca)

Content Medicine ©2021

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3, CABA, Argentina.
tel. +54 11 3220 3380 / www.contentmedicine.com

Todos los derechos reservados

Edición: Content Medicine

Diseño gráfico y diagramación: Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Content Medicine Argentina.

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Laboratorios Servier Argentina S.A. de toda responsabilidad al respecto.

HIPERSENSIBILIDAD CONTRA PEG-ASPARAGINASA: RELEVANCIA Y ESTRATEGIAS DE MANEJO

Hypersensitivity against PEG-Asparaginase: Relevance and Management strategies

Birgitte Klug Albertsen (Dinamarca)

La asparaginasa es esencial para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), tal es así que la supervivencia de la LLA ha aumentado significativamente en las últimas décadas y hoy en día está por encima del 90% en la LLA infantil y por encima del 75% en la LLA adulta. Sin embargo, el tratamiento con asparaginasa está asociado a muchas toxicidades, por lo que el 25-30% de los pacientes tendrán que interrumpir el tratamiento, siendo la hipersensibilidad la principal causa de esta interrupción. Debido a esto, en la actualidad, varios expertos en la materia recomiendan la sustitución de las dosis restantes de asparaginasa tras la reacción de hipersensibilidad.

Cuando hablamos de reacciones de hipersensibilidad, podemos hablar de 3 tipos diferentes de reacciones. Primero están las llamadas reacciones alérgicas “verdaderas”, que tienen síntomas clínicos e inactivación de la actividad enzimática. Si la peg-asparaginasa se administra por vía intravenosa, estas reacciones ocurren tempranamente, durante la infusión. Si se administra por vía intramuscular, las reacciones graves se producirán dentro de las 2 horas, mientras que las leves, en días. El segundo tipo de reacciones de hipersensibilidad son las inactivaciones silenciosas, donde los pacientes no tienen síntomas clínicos, pero hay inactivación de la actividad enzimática. Por último, está el caso de las reacciones “similares a las alergias”, en el que los pacientes tienen síntomas clínicos, pero no hay inactivación de la actividad enzimática. Estos están principalmente relacionados con la administración intravenosa (IV), pero también pueden ocurrir con la administración intramuscular (IM). Por lo general, estas reacciones se observan tardíamente durante la perfusión. La única forma de diagnosticar y distinguir entre estos tres tipos de reacciones es realizar una monitorización terapéutica en tiempo real (TDM) de la asparaginasa.

Reacciones alérgicas “verdaderas”

En las reacciones alérgicas “verdaderas”, usualmente se ven los síntomas que aparecen en otras reacciones alérgicas, y al medir la actividad enzimática se expresa la inactivación de la asparaginasa. Se define por una concentración mínima por debajo del nivel de cuantificación más bajo (LLQ) antes de administrar la dosis “alérgica”. Por otro lado, si se administra asparaginasa IV no se puede medir con precisión el nivel de actividad de asparaginasa posterior a la infusión ya que la misma se detiene después de que tan solo unos mililitros hayan sido administrados.

El estudio de Schmiegelow publicado en 2016 definió la clasificación de la reacción en leve y grave. Una reacción leve se definió con la presencia de enrojecimiento o erupción transitoria, o fiebre inducida por fármacos $<38^{\circ}\text{C}$, mientras que una reacción grave incluye fiebre por fármacos $\geq 38^{\circ}\text{C}$, edema o angioedema relacionado con la alergia, disnea y/o broncoespasmo sintomático con o sin urticaria, y/o hipotensión, y anafilaxia con indicación de interrupción de la infusión de asparaginasa y medicación parental (por ejemplo: antihistamínicos, glucocorticosteroides).

Inactivación silenciosa

Estos son pacientes sin alergia clínica, pero con una concentración mínima de asparaginasa por debajo de LLQ (preferiblemente medidos en 2 muestras individuales diferentes). Esto se puede ver en la administración semanal de peg-asparaginasa, ya que el nivel de actividad a los 7 días debe ser <100 U/l y/o el nivel de actividad a los 14 días $<LLQ$. En el caso de la erwinasa que se administra cada 2 días, en el día 2 el nivel de actividad debe ser $<LLQ$.

Reacciones alérgicas

Estos pacientes suelen presentar síntomas tales como vómitos, dolor abdominal o erupción durante la perfusión, con niveles normales de actividad enzimática. Sin embargo, estos síntomas pueden imitar verdaderas reacciones alérgicas y por lo tanto tienen la misma gradación de severidad que las verdaderas reacciones alérgicas.

Anticuerpos involucrados en reacciones de hipersensibilidad

El PEG se utiliza en cosméticos, productos farmacéuticos y alimentos, por lo que los pacientes seguramente hayan tenido interacción con los compuestos de PEG antes del tratamiento, generando anticuerpos contra ellos. En un estudio publicado por Kloos y colaboradores, el principal hallazgo fue que la reacción alérgica con la primera dosis puede ser causada por anticuerpos anti-PEG. En un estudio de Lenvers y Kaminsky, encontraron que el 30% de los pacientes tenían anticuerpos anti-PEG antes de la exposición, lo que reducía la actividad de la asparaginasa de PEG, pero no a tal grado que se cumplieran los criterios de inactivación silenciosa.

Existen otros anticuerpos relacionados con la hipersensibilidad, pero aún no existe una relación clara con el grado de inactivación.

Vía de administración y reacciones de hipersensibilidad

En 2017 se publicó un metaanálisis en el que se estudió si existían más reacciones de hipersensibilidad relacionadas con una u otra forma de administración. La conclusión fue a favor de la administración IM, ya que hubo menos reacciones de hipersensibilidad relacionadas con esa vía. Sin embargo, este metaanálisis tenía algunas limitaciones: en primer lugar, es un estudio retrospectivo con las desventajas que eso conlleva. Por otro lado, al administrar peg- asparaginasa vía IM, incluso una pequeña reacción localizada puede resultar en la inactivación de la actividad de la enzima, y esto fácilmente puede ser pasado por alto. Además, en estos estudios no se midieron los niveles de actividad enzimática. En cuanto a la severidad de las reacciones de acuerdo a la vía de administración

dos de los estudios no mostraron una diferencia en la gravedad, el tercero concluyó que la severidad era más baja para peg-asparaginasa administrada IV de manera significativa, y el último no midió la gravedad.

Programa de tratamiento y reacciones de hipersensibilidad

A menudo se afirma que los intervalos libres de peg-asparaginasa pueden aumentar las reacciones de hipersensibilidad. Y que las reacciones alérgicas pueden aumentar en la fase de tratamiento posterior a la inducción en comparación a durante la inducción. Existe una mayor incidencia en pacientes de alto riesgo. Estos pacientes recibieron tratamientos intermitentes con intervalos largos de dosis de peg-asparaginasa.

Hipersensibilidad en diferentes grupos etarios

La incidencia de hipersensibilidad de acuerdo a la edad varía a lo largo de diferentes estudios, pero hay una tendencia que muestra que se produce con mayor frecuencia en la población pediátrica que en la de adultos. Sin embargo, hay algunos estudios que difieren con esta conclusión, como el UKALL2003, en el que no encontraron ninguna diferencia en la incidencia entre los diferentes grupos de edad, o un estudio en el Reino Unido que encontró una mayor incidencia en el grupo de adultos. De todos modos, existe evidencia sólida que sugiere que las reacciones de hipersensibilidad ocurren con mayor frecuencia en niños, y que este efecto secundario tiende a disminuir con la edad. GMALL007 / 2003

Hipersensibilidad y corticoesteroides concomitantes

En el protocolo NOPHO ALL2008 se administraron corticoesteroides durante la inducción y peg-asparaginasa después del período de inducción, no observándose ninguna reacción de hipersensibilidad clínica relacionada con la primera dosis.

En el protocolo piloto ALL Together se administraron corticoesteroides durante la inducción, y se comenzó el tratamiento con peg-asparaginasa ya en el día 4. Lo observado en este estudio es

que todavía no hay reacciones relacionadas con la primera dosis, pero si ocurren de manera más tardía, en relación con la cuarta dosis. Por lo tanto, parece que de alguna manera hay una disminución de la respuesta inmune debido al tratamiento concomitante con corticoesteroides.

Erwiniasa

Entonces, cuando ocurren las reacciones de hipersensibilidad se debe continuar con el tratamiento, ya que la asparaginasa es crucial para lograr un resultado favorable. La mayoría de los protocolos recomiendan reemplazarlo con Erwiniasa ya que no hay reactividad cruzada de los anticuerpos entre E coli asparaginasa y Erwiniasa asparaginasa. La tasa de alergia clínica con inactivación después de usar erwiniasa en la segunda línea fue relativamente baja, oscilando entre el 3% y el 6%, y sin producirse una inactivación silenciosa.

Estudio NOR-GRASPALL 2016

El estudio NOR-GRASPALL, fue un estudio de fase 2, que se realizó con asparaginasa encapsulada en eritrocitos (eriaspasa). Se incluyeron pacientes con LLA de riesgo estándar e intermedio, con edades comprendidas entre 1 y 45 años, tratados según el protocolo NOPHO ALL 2008 o el protocolo piloto ALL Together. Además, los pacientes tenían hipersensibilidad a la peg-asparaginasa, debido a reacciones alérgicas verdaderas o inactivación silenciosa (Figura 1).

En cuanto al diseño del estudio, se incluyó a los pacientes después de la reacción de hipersensibilidad, y se sustituyeron las dosis restantes de asparaginasa por eriaspasa, y luego hubo una fase de seguimiento de 30 días.

Se incluyeron 55 pacientes en el estudio, con una mediana de 3 dosis previamente recibidas (rango 2-5). Se incluyeron 2 pacientes (4%) por inactivación silenciosa y el resto (n=53, 96%) por alergia clínica, de los cuales el 66% fueron reacciones graves y el 44% restante fueron reacciones leves, que se confirmaron por inactivación de la peg-asparaginasa.

En cuanto a los efectos secundarios durante el tratamiento, 10 pacientes tuvieron una alergia posiblemente relacionada, 5 pacientes tuvieron una actividad enzimática baja después del tratamiento, 5 tuvieron una alergia verdadera y 2 no pudieron completar el tratamiento (Ver Tabla 1).

En conclusión, este estudio demostró que la eriaspasa mantuvo una actividad de asparaginasa >100 UI/L a los 14 días de la primera infusión, bajo riesgo de hipersensibilidad, pocos eventos adversos y, en general, fue bien tolerada. Casi todos los pacientes pudieron recibir las dosis previstas de asparaginasa. En definitiva, el estudio confirma el potencial de la eriaspasa como una opción de tratamiento atractiva para los pacientes con LLA con hipersensibilidad a la asparaginasa.

Figura 1. Eriaspasa reemplaza las dosis restantes de PEG-asparaginasa

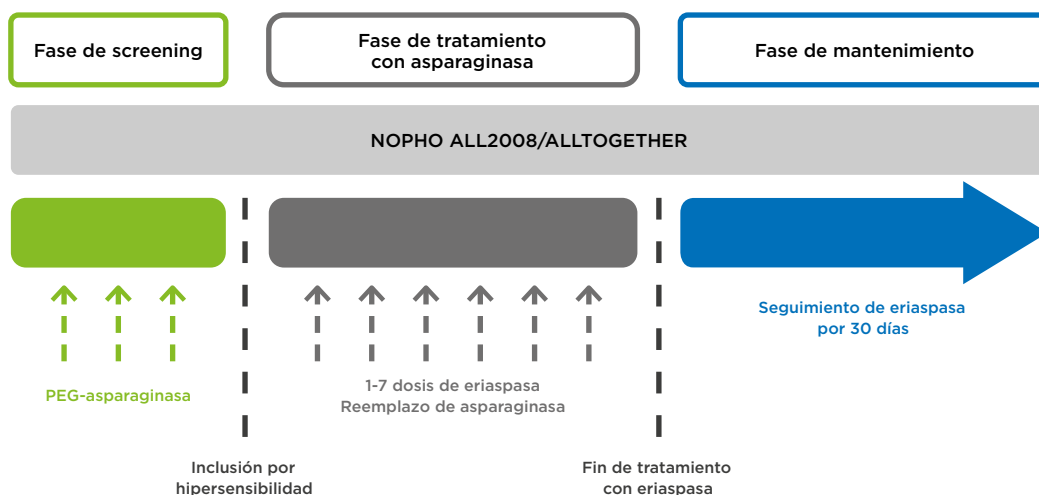


Tabla 1. Efectos secundarios durante el tratamiento

Evento	Eventos	Pacientes	Grado	Relacionado a eriaspasa
Alergia (severa)	2	2	Severo	Relacionado
Fiebre	7	4	Leve	Posiblemente relacionado
Urticaria/erupción cutánea	4	4	Leve	Posiblemente relacionado
Hiperlipidemia	2	2	Leve	Posiblemente relacionado
	1	1	Moderado	Posiblemente relacionado
Hepatotoxicidad	1	1	Leve	Posiblemente relacionado
	1	1	Moderado	Posiblemente relacionado
Osteonecrosis	1	1	Moderado	Posiblemente relacionado
Otros*	6	6	-	Poco probable

*Constipación, pérdida de peso, dolor óseo, náuseas, leucoencefalopatía.

Conclusiones

- Las reacciones de hipersensibilidad parecen ser menos frecuentes en adultos que en niños.
- La TDM en tiempo real es necesaria para distinguir las reacciones.
- Las reacciones de hipersensibilidad provocan la interrupción del tratamiento en una proporción significativa de pacientes, lo que conlleva un mayor riesgo de recaída.
- Erwiniasa es la preparación de segunda línea recomendada en caso de sensibilidad a la peg-asparaginasa peg y es bien tolerada.
- Sin embargo, existe una escasez global recurrente de erwiniasa, por lo que existe la necesidad de nuevas preparaciones de asparaginasa de segunda línea.

Bibliografía

1. Gottschalk Højfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(17):2373-2382.
2. Gupta S, Wang C, Raetz EA, et al. Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1897-1905.
3. Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279-285.
4. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 2016;17(6): e231-e239.
5. Kloos RQH, Mathôt R, Pieters R, van der Sluis IM. Individualized dosing guidelines for PEGasparaginase and factors influencing the clearance: a population pharmacokinetic model. *Haematologica*. 2021;106(5):1254-1261.
6. Lanvers-Kaminsky C, Niemann A, Eveslage M, et al. Asparaginase activities during intensified treatment with pegylated E. coli asparaginase in adults with newly-diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(1):138-145.
7. Hasan H, Shaikh OM, Rassekh SR, Howard AF, Goddard K. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):81-88.
8. Hough R, Rowntree C, Goulden N, et al. Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: results from UKALL 2003. *Br J Haematol*. 2016;172(3):439-451.
9. Dugas M, Messerer D, Hasford J, et al. German multicenter study group for adult ALL (GMALL): recruitment in comparison to ALL incidence and its impact on study results. *Ann Hematol*. 2003;82(2):83-87.
10. Henriksen, LT., Harila-Saari, A., Ruud, E. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Pediatr Blood Cancer*, 2015; 62: 427-433.
11. Lynggaard L, Gottschalk Højfeldt S, Moeller L. NOR-GRASPALL2016 (NCT03267030): Asparaginase Encapsulated in Erythrocytes (eryaspase) - a Promising Alternative to Peg-Asparaginase in Case of Hypersensitivity. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 13-14.

COMPOSICIÓN: 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. **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN:** Oncaspar® debe ser prescrito 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 período 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, 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, apetito disminuido, hiperglucemia, sarcupulmo, 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 DFCI 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 amoniaco como producto derivado compartido de ambas reacciones. Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoniaco 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 amoniaco. **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 o 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

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