



MANEJO DE PEG-ASPARAGINASA EN ADULTOS CON LLA

Management of peg-asparaginase in Adult ALL

Nicola Gökbuget (Alemania)

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.

MANEJO DE PEG-ASPARAGINASA EN ADULTOS CON LLA

Management of peg-asparaginase in Adult ALL

Nicola Gökbüget (Alemania)

La peg-asparaginasa es un inhibidor enzimático de la síntesis proteica que hidroliza la asparagina en amonio y ácido aspártico, produciendo la muerte selectiva de las células leucémicas debido a la depleción plasmática de asparagina. Tiene una actividad prolongada, que es dosis dependiente, por lo que podemos asegurarnos que hay una depleción completa de asparagina cuando su concentración es mayor a 100 U/L.

Ventajas y desafíos en el uso de peg-asparaginasa en adultos con LLA

La peg-asparaginasa es un fármaco que solo es utilizado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), y teniendo en cuenta que la LLA es una enfermedad poco frecuente, existe experiencia limitada sobre su uso en diferentes países. Tiene un mecanismo de acción único, lo que dificulta su replicación para su estudio. Además presenta un espectro de eventos adversos específicos, y una considerable variabilidad inter-individual y dosis dependiente de su actividad, lo que genera un desafío al momento de utilizarla.

Con respecto a sus ventajas, no presenta resistencia cruzada con otras drogas, ni gran toxicidad medular. A la vez hay evidencia de un impacto extraordinario en los resultados obtenidos con su uso en LLA, y se puede evaluar esta eficacia por medio de un biomarcador.

Relación del uso de asparaginasa con el resultado

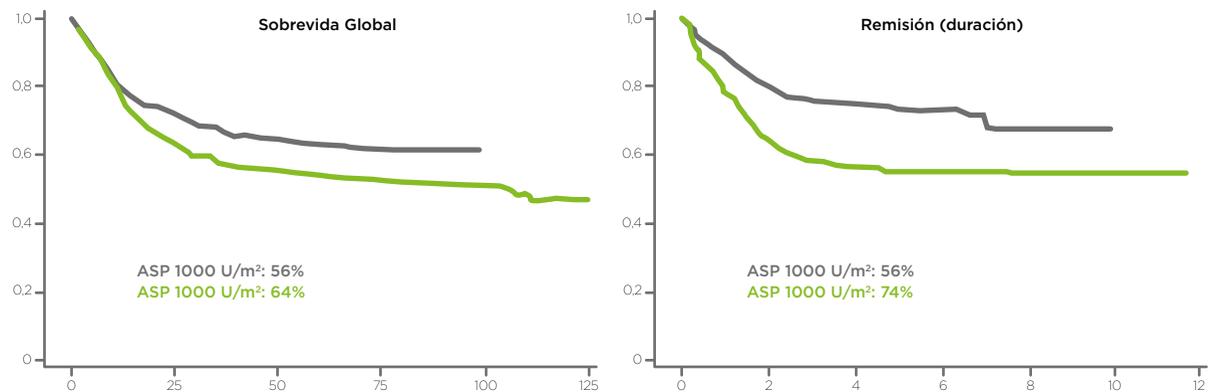
En los pacientes adultos hay una mejora considerable en la sobrevida con la terapia de primera línea. La quimioterapia intensiva es esencial para la curación, pero tiene limitaciones debido a las toxicidades agudas y tardías que conlleva. Hay una necesidad

de un uso optimizado de los compuestos de la quimioterapia estándar en adultos, y una necesidad de nuevas drogas dirigidas a un uso temprano durante el algoritmo de tratamiento.

Con respecto a la población pediátrica, un estudio recientemente publicado evaluó el impacto de la interrupción de la asparaginasa en el tratamiento de LLA en pacientes pediátricos.¹ Uno de sus objetivos era evaluar las dosis de peg-asparaginasa recibidas y el impacto en la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad. Es interesante ver que los pacientes que recibieron todas las dosis de asparaginasa obtuvieron resultados significativamente mejores que los que omitieron dosis. Es un ejemplo de que el uso intensivo y optimizado de asparaginasa puede contribuir a una mayor sobrevida y a prolongar el tiempo sin recaída de la enfermedad.²

En el estudio alemán multicéntrico GMALL, se utiliza peg-asparaginasa en primera línea desde 1999, inclusive en pacientes por encima de los 55 años, y más de 3000 pacientes han sido tratados en más de 120 hospitales.³ En el régimen de base pediátrica, se intensificó la dosificación en inducción y consolidación, con un total de 1226 pacientes de 100 sitios, y se obtuvo una respuesta muy favorable en la tasa de sobrevida general y la duración de la remisión. Y esto fue aún más evidente en pacientes con riesgo estándar que recibieron dosis repetidas, observándose tanto en pacientes menores de 45 años como en mayores (Ver Figura 1).

Figura 1. Estudio alemán multicéntrico GMALL (2013)



Objetivos de la terapia con asparaginasa

Es importante repasar cuáles son los objetivos de este tratamiento. La terapia debe estar dirigida a la depleción de asparagina durante determinados períodos de tiempo definidos en cada protocolo, aunque permanentemente se plantea el interrogante si la terapia de a intervalos es mejor o lo es el tratamiento continuo, como también qué dosis es conveniente administrar, ya que la misma está correlacionada con la duración de la actividad de la droga. Por otro lado, se deben evitar las toxicidades graves, identificando a los pacientes con mayor riesgo de tenerlas, optimizando la vigilancia y los cuidados complementarios durante el tratamiento con asparaginasa, lo que implica individualizar las dosis y los intervalos entre estas. Es por eso que se debe tener en cuenta que ambos objetivos se influyen mutuamente, ya que si hay efectos adversos graves muchos pacientes discontinuarán el tratamiento, aumentando también la tasa de recaída. A raíz de ello, surgen las recomendaciones de GMALL, que incluyen:

- Administrar la segunda dosis de asparaginasa cuando no existe contraindicación clínica,
- Posponer en caso de toxicidades relevantes, por ejemplo, hepáticas, hipertrigliceridemia,
- Reducir la dosis para ciclos futuros en caso de actividad prolongada y/o toxicidades relevantes,

- Aumentar la dosis en caso de reducción de dosis previa y buena tolerabilidad, y
- Reemplazar por erwiniasa en caso de reacciones alérgicas.

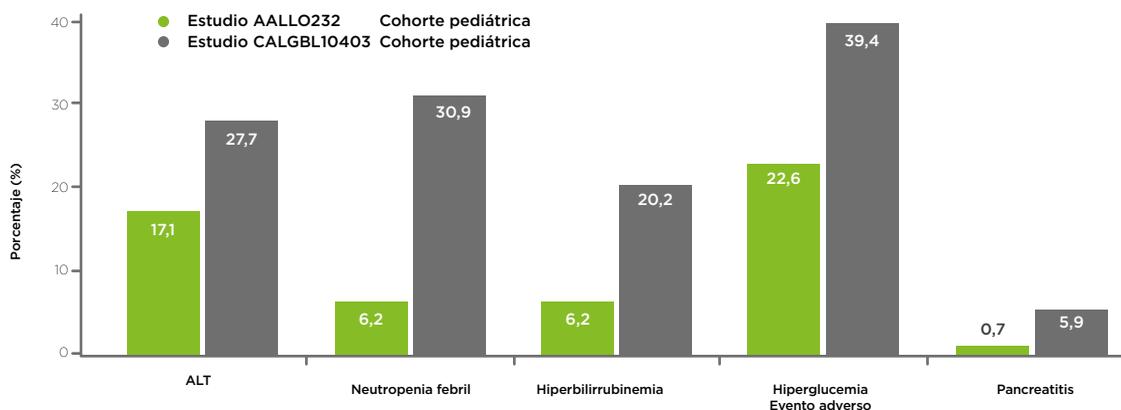
Tolerabilidad de asparaginasa

La terapia con asparaginasa se relaciona con una variedad importante de efectos adversos, y hay una correlación entre la incidencia de algunas de estas toxicidades con la edad. Por ejemplo, la reacción anafiláctica parece ser mayor en pacientes más jóvenes, mientras que otras toxicidades como la pancreatitis, trombosis y la hiperlipidemia parecen tener mayor incidencia en los pacientes mayores de 45 años. Por otro lado, la osteonecrosis tiende a ser mayor en el grupo de adolescentes.

En el gráfico a continuación se puede ver que al comparar los efectos tóxicos de este protocolo, que fue el mismo para los pacientes pediátricos y adultos, los pacientes adultos presentaron mayor toxicidad en el hígado, más neutropenia febril, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia y también pancreatitis (Figura 2).⁴

La experiencia en el grupo de estudio GMALL, donde se utilizan 2000 U/m² en la inducción y 500 U/m² en pacientes seleccionados en los cuales anticipamos un mayor grado de toxicidad (pacientes con un mayor índice de masa corporal (IMC) o estatois hepática preexistente), la bilirrubina aumentó en la inducción de una cuarta parte de los pacientes. También aumentaron las transaminasas. La incidencia de efectos adversos es bastante similar

Figura 2. Relación de toxicidades de Grado III/IV con la edad



a la de los pacientes tratados con la dosis más baja, pero hay que considerar que estos pacientes ya están seleccionados debido a su alto riesgo de toxicidad. En otras palabras, si se administran dosis más bajas en los pacientes con alto riesgo de toxicidad, el tratamiento es tan tolerable como en aquellos pacientes que reciben una dosis más alta y tienen bajo riesgo de toxicidad.^{5,6}

Manejo de toxicidades de asparaginasa

Uno de los problemas más frecuentes en el grupo de adultos es la toxicidad hepática. Se ha demostrado que hay 4 factores asociados con la hepatotoxicidad (definida como bilirrubina grado III/IV): la dosis recibida; la edad >45 años; IMC >30 kg/m² y la esteatosis hepática preexistente. Algo importante a tener en cuenta es que hay muchos pacientes con medicamentos concomitantes, como por ejemplo antimicóticos, y estos también pueden favorecer a la toxicidad hepática.

Un factor que contribuye cada vez más claramente a la toxicidad hepática es un IMC alto, con niveles más altos de transaminasas e hiperbilirrubinemia.⁷ Los pacientes que tienen aumentos en la bilirrubinemia tienen toxicidades adicionales. Por ejemplo, el 62% de los pacientes tiene infección y fiebre. Entonces existe una interconexión con diferentes toxicidades, y es muy probable que por ejemplo la toxicidad hepática y la hipertrigliceridemia estén correlacionadas entre sí.⁸

La hipertrigliceridemia es un efecto adverso que se presenta con bastante frecuencia en los pacientes tratados con asparaginasa, incluso en pacientes jóvenes y delgados. Hay que considerar que muchas veces estos valores no son medidos, por lo que es importante hacerlo y también actuar sobre esto. Como regla general, es recomendable la suplementación con Omega 3, y en los casos de graves y con prolongada hipertrigliceridemia hay una necesidad de uso de fibratos orales, habiendo actualmente ensayos en curso que abordan esta cuestión.

Existe también una posible correlación con la osteonecrosis. El grupo de estudio nórdico demostró que, en particular, los pacientes más jóvenes tienen un riesgo relativamente alto de osteonecrosis, y este riesgo se correlacionó con la incidencia previa de hipertrigliceridemia.

A partir de esto se han publicado recientemente algunas consideraciones de manejo para la osteonecrosis con respecto a la asparaginasa:

- Evitar el uso prolongado de corticoesteroides durante la actividad de asparaginasa (incluidos los esteroides con fines no antileucémicos).
- Medir los triglicéridos y el colesterol durante la actividad de asparaginasa, y actuar en caso de que aumenten.
- Considerar la profilaxis de la trombosis con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

La asparaginasa es un fármaco de gran relevancia para el tratamiento de la LLA en adultos, por lo que aunque su manejo es complicado, la optimización

de los resultados obtenidos justifica su uso. Debe recordarse que la duración de la actividad de la peg-asparaginasa está relacionada a la dosis, es por esto que debe considerarse que esquema de intervalos se va a implementar a la hora de decidir la dosis a utilizar. Aún no hemos terminado de comprender las complejas interacciones metabólicas y su relevancia clínica, es por eso que es crucial seguir las recomendaciones para un correcto manejo, como así también una educación continua del equipo de trabajo.

Guías para el manejo de asparaginasa

1. Definir la dosis estándar según el protocolo, la edad y la fase de tratamiento, iniciando la primera dosis al día 20 de la inducción
 - a. 18 a 55 años: 2000 U/m²
 - b. 55 a 70 años: 1000 U/m²
 - c. >70 años: 500 U/m²
2. Limitar la dosis a un máximo de un vial.
3. Definir en el protocolo contraindicaciones para peg-asparaginasa.
4. Imágenes del hígado en todos los pacientes antes de iniciar la asparaginasa.
5. Reducir primera dosis a 500 U/m² en:
 - a. IMC ≥ 30 kg/m²
 - b. Esteatosis hepática
 - c. Daño hepático preexistente
6. Aumento gradual de la dosis durante la consolidación acompañado de mediciones de actividad y toxicidad.
7. Realizar perfil de laboratorio durante el período de actividad de asparaginasa.
8. Profilaxis de la trombosis: HBPM profiláctica; sustituir con AT III de ser necesario.
9. Hepatotoxicidad:
 - Evitar medicaciones hepatotóxicas concomitantes, por ejemplo, antifúngicos.
 - Definir reglas para la interrupción/aplazamiento de la quimioterapia en caso de hepatotoxicidad
 - Bilirrubina de grado 2
 - Aumento de transaminasas grado 3 (> 5xN)

- En caso de hepatotoxicidad con aumento de bilirrubina, por ejemplo:
 - Ácido ursodesoxicólico
 - L- carnitina + complejo vitamina b
 - Plasmaféresis puede ser una opción

10. Manejar otras toxicidades adecuadamente.

11. Medición de la actividad de la asparaginasa

- En caso de actividades prolongadas (dependiendo de los objetivos de los protocolos) se pueden considerar reducciones de dosis.
- En caso de toxicidad, la medición de la actividad puede ayudar a considerar reducciones de dosis.
- En inactivación silenciosa (< 50 después de 5-7 días) cambiar a erwiniasa asparaginasa.

12. Dosificación individualizada: adaptada a los objetivos de actividad y a las toxicidades

13. Alergia a la asparaginasa

- Grado II-IV: Erwiniasa.
- Grado I o sospecha de reacción a la infusión: medición de la actividad; se puede considerar un pretratamiento antialérgico.

Bibliografía

1. 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.
2. Nicola Gökbüget; Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 573-579.
3. 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.
4. Advani A, Larsen E, Laumann K, et al. Comparison of CALGB 10403 (Alliance) and COG AALL0232 toxicity results in young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021; 5 (2): 504-12.
5. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study. Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1202-1210.
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. Burke PW, Aldoss I, Lunning MA, et al. Pegaspargase-related high-grade hepatotoxicity in a pediatric-inspired adult acute lymphoblastic leukemia regimen does not predict recurrent hepatotoxicity with subsequent doses. *Leuk Res* 2018;66:49-56.
8. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):748-757.

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, sarcupulmon, 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, pseudoquiste pancreático, 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 asparaginásas 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