



ASPARAGINASA: SU RELACIÓN ENTRE LA FARMACOCINÉTICA Y TOXICIDAD

Correlation of Asparaginase Pharmacokinetics and Toxicity

Rob Pieters (Países Bajos)

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.

ASPARAGINASA: SU RELACIÓN ENTRE LA FARMACOCINÉTICA Y TOXICIDAD

Correlation of Asparaginase Pharmacokinetics and Toxicity

Rob Pieters (Países Bajos)

Si hablamos de toxicidad a veces nos olvidamos de lo importante que es la asparaginasa para la actividad anti leucémica, y eso es algo que siempre se debe tener en cuenta para no reducir la dosis con tanta liviandad o programar reducciones. La duración del tratamiento, medida en número total de semanas, es más importante para la toxicidad que el nivel del fármaco en sí.

Hay múltiples estudios que avalan la eficacia de peg-asparaginasa para tratar LLA, tanto en niños¹ como en adultos. Por supuesto, existe una gran variabilidad interindividual, pero en general se trata de un fármaco eficaz.

Individualizar los tratamientos

Una duda frecuente en el tratamiento de la LLA es, si no se administra la dosis completa, ¿qué implicancia tiene en los resultados? Un estudio que publicado en 2004 muestra que la inactivación silenciosa de la peg-asparaginasa repercute en la tasa de sobrevida y la duración de la remisión de la enfermedad.² En el mismo los pacientes con LLA se distribuyeron en 4 grupos: el primer grupo (grupo A) fue el grupo de referencia, donde no hubo alergia clínica ni anticuerpos, y la tasa de recaída observada se definió como 1. El grupo B y el grupo C eran los pacientes que tenían alergia clínica, sin o con anticuerpos medidos, respectivamente. En estos pacientes, al presentar alergia a la peg-asparaginasa, la misma se reemplazó por erwinia, lo que permitió que obtuvieran el esquema completo de asparaginasa. Debido a esto, en el resultado final la tasa de recaída no se modificó. Sin embargo, hubo un grupo (grupo d) en el que los pacientes no presentaron alergia clínica, aunque sí tenían anticuerpos. De hecho, muchos de estos pacientes tenían inactivaciones silenciosas. Estos pacientes

por ende no recibieron el esquema completo de asparaginasa ya que la misma no fue reemplazada por erwinia, provocando que el índice de recaída se triplicara, lo que demuestra que si no se administra el programa completo de asparaginasa, se obtienen peores resultados.

Existen beneficios de individualizar los esquemas terapéuticos. En un estudio de Vrooman et al se compararon los resultados de tratamiento de pacientes que tenían una dosis individualizada vs dosis fija.³ En aquellos que presentaron una inactivación silenciosa, la peg-asparaginasa fue reemplazada por erwinia asparaginasa, obteniendo una mayor sobrevida a 5 años (82%), que en aquellos pacientes con una dosis fija e inactivación silenciosa (90%).

La incidencia de recaída basada en la discontinuación del tratamiento con asparaginasa en un estudio reciente de un grupo escandinavo muestra claramente que la tasa de recaída es mayor para los pacientes que habían interrumpido la asparaginasa frente a los que no lo habían hecho.⁴ La tasa de recaída fue un 60% mayor en los pacientes con interrupción del régimen de asparaginasa. Las causas más frecuentes de discontinuación fueron: hipersensibilidad (58%), pancreatitis (25%) y tromboembolismo (7%). Otro estudio muestra que la tasa de recaída fue del 10% en aquellos pacientes que completaron el esquema de asparaginasa, mientras que en aquellos pacientes que no pudieron completarlo, la tasa de recaída fue del 25%. Por tanto, existe una clara importancia de completar el programa de asparaginasa.⁵

Esto es importante para considerar que si hay presencia de toxicidad, no se debe detener el tratamiento sin evaluar otras opciones, ya que esto influirá en la sobrevida de los pacientes.

Farmacocinética según el tipo de preparación y edad

En varios estudios en población pediátrica con LLA, se vio que con peg-asparaginasa (2000 U/m² en 2 semanas) se alcanzan concentraciones del fármaco mucho más altas que con erwinia asparaginasa (20000 U/m² en 2-3 días). La depleción de la asparagina con ambos tipos de asparaginasa es generalmente muy buena. Los niveles de asparagina después de 14 días de peg-asparaginasa, e incluso a los 28 días, están por debajo del nivel de detección, mientras que con erwinia asparaginasa están por debajo o al límite de los niveles de detección. Por lo tanto, hay una depleción total de la asparagina con ambas asparaginasa, incluso si difieren en sus valores de concentración.

Si se compara la vía intramuscular versus la vía intravenosa, una vez más, no hay diferencia en toxicidad entre asparaginasa nativa de *escherichia coli* vs peg-asparaginasa.

Si se comparan los niveles de actividad del fármaco por edad en niños con LLA, se observa que después de la primera dosis, el nivel medio de actividad de la droga es más alto en los niños más pequeños (hasta los 9 años) que en el grupo de adolescentes, y esto también ocurre después de la segunda dosis. Por lo tanto, a mayor edad se verá menor actividad de asparaginasa en sangre.

En cuanto a la toxicidad, la diferencia entre la LLA pediátrica y adulta es que, en general, los pacientes

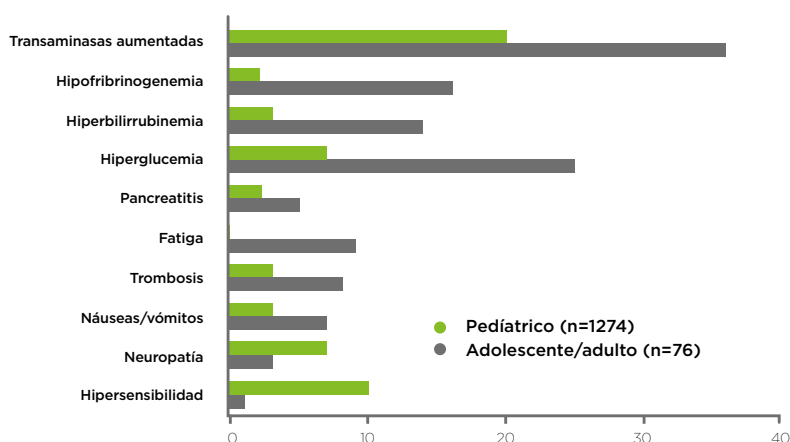
mayores presentan significativamente más toxicidad, incluyendo a casi todos los efectos adversos, excepto por la pancreatitis.⁶ Las toxicidades hepáticas, junto con los trastornos de la coagulación y trombosis, y la hiperglucemia, se observan con mayor frecuencia en adultos. Sin embargo, la neuropatía y la hipersensibilidad se observan con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos (Figura 1).

Neurotoxicidad y lípidos

La neurotoxicidad central es un efecto secundario poco común, por lo que solo se ve en algunos casos al usar peg-asparaginasa

Si se evalúan los niveles de triglicéridos, se observa que este es el efecto secundario más claro relacionado con la actividad de la asparaginasa.⁷ Los niveles de triglicéridos son más altos con la peg-asparaginasa que con la erwinia asparaginasa, porque la preparación de la peg-asparaginasa conduce a niveles más bajos de actividad de la asparagina. Entonces, ¿tiene relevancia esta hipertrigliceridemia? No hay una clara indicación para actuar y tomar medidas en la población pediátrica. Aun así, probablemente sería prudente indicar restricciones en la dieta, ya que un estudio demostró que existe una relación entre los triglicéridos y otras toxicidades. Siempre es difícil ver que existe una relación causal pero, por ejemplo, se puede ver que hay una mayor incidencia de osteonecrosis en pacientes con niveles elevados de triglicéridos. Lo mismo ocurre con la trombosis, que aunque su ocurrencia es superior al 10%, es mayor en aquellos pacientes con triglicéridos altos.

Figura 1. Toxicidades relacionadas a PEG-asparaginasa grado 3/4: Pediátricos (0 a 18a) vs. adolescentes/adultos (14 a 68a)



Cabe destacar que la incidencia de pancreatitis no está relacionada con los triglicéridos, debido a que a menudo se cree que este es el caso, pero no se ha visto relación en los estudios.

Tromboembolismo

A lo largo de distintos estudios donde se han evaluado más de 800 pacientes con trombosis, se puede observar una incidencia del 7,6% de tromboembolismo venoso sintomático, de los cuales casi la mitad (26/778) tenía una trombosis del seno venoso cerebral, que es un efecto secundario grave.⁸ Afortunadamente casi siempre se resolverá sin ninguna complicación residual, y se podrá reintroducir la asparaginasa con la protección de heparina de bajo peso molecular (HBPM).

La incidencia de tromboembolismo es mucho menor en pacientes menores de 10 años, en comparación con pacientes mayores a 10 años. Es debido a esto que no se toman medidas profilácticas en niños, ya que se necesitaría usar HBPM a gran escala para prevenir un evento trombótico.

Utilizando enoxaparina de forma profiláctica la incidencia de trombosis es menor que sin su uso. Pero, por supuesto, estos números son relativamente altos si se comparan con los de pacientes más jóvenes.

Por lo tanto, la regla general es reexponer a los pacientes a asparaginasa después de que los síntomas hayan desaparecido bajo la protección de la HBPM, ya que la incidencia de una recurrencia de una trombosis del seno venoso cerebral es

extremadamente baja (inferior al 1%).

Hepatotoxicidad

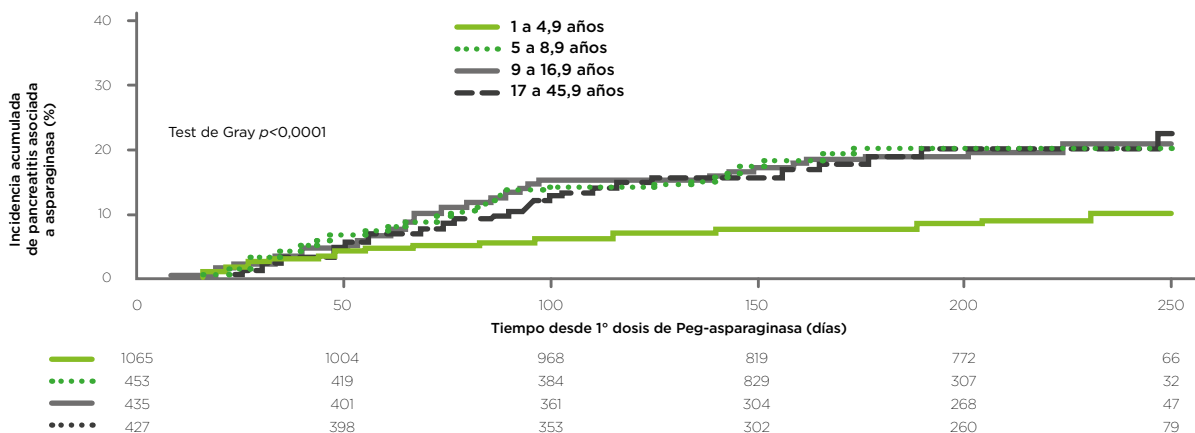
En pacientes menores de 18 años, las transaminasas aumentan ligeramente. En la fase de inducción suele haber un aumento de la bilirrubina, y esto se debe a la medicación concomitante que se usa durante este período. En la fase de intensificación, el número de pacientes con bilirrubina alta es muy bajo en los menores de 18 años. En cuanto a la glucemia, no hay un aumento clínicamente relevante.

A nivel estadístico, los niveles de asparaginasa están relacionados con los niveles de bilirrubina ($p=0,004$) y transaminasas ($p<0,001$), siendo estadísticamente significativo pero probablemente no muy relevante clínicamente.

Pancreatitis

Quizás el efecto secundario más importante. La incidencia global de pancreatitis en pacientes menores de 18 años es de alrededor del 10%, comenzando con 4% en la inducción y alcanzando un 12 % hacia el final del esquema de asparaginasa.⁹ Nuevamente existe una relación entre la edad y la pancreatitis: los niños muy pequeños, menores de 5 años de edad tienen una incidencia muy baja, alcanzando solo la mitad de la incidencia de los pacientes mayores a 5 años, hasta los 45 años. En el grupo menor a 5 años de edad, la incidencia fue la misma para todos, siendo aproximadamente del 10% (Figura 2).

Figura 2. Incidencia acumulada de primer episodio de pancreatitis asociada a peg-asparaginasa por grupo de edad y pacientes en riesgo



Fuente: Adaptado de NOPHO ALL2008.

Los criterios diagnósticos para la pancreatitis asociada a asparaginasa se establecieron en un consenso publicado en 2017.¹⁰ En este se estableció para el diagnóstico de pancreatitis la presencia de dos de los siguientes criterios: dolor abdominal significativo, elevación de las enzimas pancreáticas (especialmente lipasa) e imagen compatible con pancreatitis asociada a asparaginasa (se prefiere la tomografía computada a la ecografía).

Entonces, ante el diagnóstico de una pancreatitis, la pregunta siempre es si puede volver a exponer al paciente a la asparaginasa, lo cual es crucial debido a su relación con una mayor sobrevida. En la práctica se ha observado que de los pacientes reexpuestos a asparaginasa, la mitad de ellos no presentó una segunda pancreatitis. Es claro que sería importante predecir qué pacientes tendrán una segunda pancreatitis, pero no hay parámetros que permitan hacerlo. Entonces, en la práctica, en los pacientes que ya han tenido una pancreatitis relacionada con la peg-asparaginasa, se realiza una segunda exposición, pero utilizando una asparaginasa de acción corta. Esto es así porque si hay una segunda pancreatitis, la asparaginasa circulará en la sangre durante varios días en lugar de varias semanas.

En cuanto a la prevalencia de las complicaciones existentes de la pancreatitis, después de 8 años de estudio, se observó que el dolor abdominal se resolvió en casi todos los pacientes. Sin embargo, la terapia con insulina todavía era necesaria en la mayoría de los pacientes que tuvieron la necesidad de usarla (alrededor del 5%).

Bibliografía

1. Appel IM, Kazemier KM, Boos J, *et al.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. *Leukemia*. 2008;22(9):1665-79.
2. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, *et al.* Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(4):217-26.
3. 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):1202-10.
4. 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):2373-82.
5. 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):1897-05.
6. Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia [published correction appears in *Drugs*. 2019 May 17;:]. *Drugs*. 2019;79(7):767-77.
7. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, *et al.* A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(13):2026-2033.
8. Klaassen ILM, Lauw MN, Fiocco M, *et al.* Venous thromboembolism in a large cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: Risk factors and effect on prognosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):234-41.
9. Rank CU, Wolthers BO, Grell K, *et al.* Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from the NOPHO ALL2008 Treatment of Patients 1-45 Years of Age. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):145-54.
10. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, *et al.* Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1238-48.

COMPOSICIÓN: cada vial de Oncaspar® contiene 3.750 unidades (U) de pegaspargasa, conjugado covalente de L-asparaginasa derivada de *Escherichia coli* con monometoxipolietilenglicol. Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 750 U de pegaspargasa (750 U/ml). **INDICACION:** Oncaspar® está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos. **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, 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