

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	L-ASPARAGINASA 5 000 UI
<b>Forma farmacéutica:</b>	Liofilizado para inyección IM, IV
<b>Fortaleza:</b>	1 g/ bulbo
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	GETWELL PHARMACEUTICALS, Haryana, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-20-083-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de noviembre de 2020.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
L-Asparaginasa	5 000 UI
Glicina	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

L-Asparaginasa para Inyección se indica como un componente de un régimen quimioterapéutico multi-agente para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA).

### Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas serias a la L-Asparaginasa o a otras L-Asparaginasas derivadas de la *Escherichia coli*.

Trombosis serias con terapia previa de L-Asparaginasa.

Pancreatitis con terapia previa de L-Asparaginasa.

Eventos hemorrágicos serios con terapia previa de L-Asparaginasa.

Insuficiencia hepática grave, coagulopatía preexistente conocida como la hemofilia.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

## **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

### Reacciones Anafilácticas y Reacciones Alérgicas Serias

Pueden ocurrir reacciones alérgicas serias en los pacientes que reciben L-Asparaginasa para inyección. El riesgo de reacciones alérgicas serias es más alto en pacientes con exposición anterior a L-Asparaginasa para Inyección u otras L-Asparaginasa derivadas de *Escherichia coli*.

Observar los pacientes durante una hora después de la administración de la Inyección de L-Asparaginasa con un equipamiento de resucitación y otros agentes necesarios para tratar la anafilaxia (por ejemplo, epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos).

Descontinuar la inyección de L-Asparaginasa en los pacientes con reacciones alérgicas serias.

### Trombosis

Eventos tromboticos serios, induciendo trombosis sagital del seno, pueden ocurrir en pacientes que reciben L-Asparaginasa para Inyección. Descontinuar la inyección de L-Asparaginasa en los pacientes con eventos tromboticos serios.

### Pancreatitis

Pancreatitis, en algunos casos fulminante o fatal, puede ocurrir en pacientes que reciben L-Asparaginasa para Inyección. Evaluar los pacientes con dolor abdominal para evidencia de pancreatitis. Descontinuar la inyección de L-Asparaginasa en los pacientes con pancreatitis.

### Intolerancia a la Glucosa

Puede ocurrir intolerancia a la glucosa en los pacientes que reciben L-Asparaginasa para Inyección. En algunos casos la intolerancia a la glucosa es irreversible. Se han reportado casos de cetoacidosis diabética. Monitorear la glucosa.

### Coagulopatía

Incremento en el tiempo de protrombina, incremento parcial del tiempo de tromboplastina e hipofibrinogenemia, pueden ocurrir en pacientes que reciben L-Asparaginasa para Inyección. Se han observado hemorragias del SNC. Monitorear los parámetros de coagulación en la línea de base y periódicamente durante y después del tratamiento. Iniciar el tratamiento con plasma fresco congelado para reemplazar los factores de coagulación en pacientes con coagulopatía severa o sintomática.

### Hepatotoxicidad y Función Anormal del Hígado

Puede ocurrir fallo hepático fulminante. Hepatotoxicidad y función hepática anormal, incluyendo elevaciones de AST (SGOT), ALT (SGFT), fosfatasa alcalina, bilirrubina (directa e indirecta), y depresión de la albúmina sérica y el fibrinógeno del plasma pueden ocurrir. Los cambios grasos del hígado se han documentado por biopsia. Evaluar las enzimas hepáticas y la bilirrubina antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento.

Como resultado de la reducción de la síntesis proteica, la concentración de proteínas séricas (especialmente la albúmina) disminuye de forma muy frecuente en los pacientes tratados con asparaginasa. Se debe medir la concentración plasmática de amoníaco de todos los pacientes con síntomas neurológicos sin explicación o vómitos prolongados o intensos. Se debe medir la concentración plasmática de amoníaco de todos los pacientes con síntomas neurológicos sin explicación o vómitos prolongados o intensos.

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se puede presentar en raras ocasiones durante el tratamiento con asparaginasa.

## **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas serias siguientes ocurren con el tratamiento de L-Asparaginasa para Inyección.

Anafilaxia y reacciones alérgicas serias

Trombosis seria

Pancreatitis

Intolerancia a la Glucosa

Coagulopatía

Hepatotoxicidad y función hepática anormal

Las reacciones adversas más comunes con L-Asparaginasa para Inyección son reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia), hiperglucemia, pancreatitis, trombosis del sistema nervioso central (SNC), coagulopatía, hiperbilirrubinemia y elevación de las transaminasas.

Ensayos Clínicos y Experiencia Post-Comercialización

Las reacciones adversas incluidas en esta sección se identificaron en ensayos clínicos de un solo brazo en los cuales L-Asparaginasa para Inyección se administró como parte de un régimen multi-agente o por reportes espontáneos post-comercialización o publicados en la literatura.

Debido a que estos eventos adversos fueron identificados en ensayos clínicos no designados a aislar los efectos adversos de L-Asparaginasa para Inyección o fueron reportados voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma confiable o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Reacciones Adversas Serias

Anafilaxia y reacciones alérgicas serias. Las reacciones alérgicas han ocurrido con la primera dosis y con dosis subsecuentes de L-Asparaginasa para Inyección. El riesgo de reacciones alérgicas serias parece ser mayor en pacientes con exposición previa a la L-Asparaginasa para Inyección u otras L-Asparaginasas derivadas de *Escherichia coli*.

Trombosis serias, incluyendo trombosis sagital del seno.

Pancreatitis, en algunos casos fulminantes o fatales.

Intolerancia a la Glucosa, en algunos casos irreversible.

Coagulopatía, incluyendo incremento en el tiempo de protrombina; incremento parcial en el tiempo de tromboplastina y disminución del fibrinógeno, proteína C, proteína S y antitrombina III.

Se han reportado hemorragias en el SNC.

Puede ocurrir hepatotoxicidad, en algunos casos fatal.

Los efectos en el Sistema Nervioso Central incluyen coma, convulsiones y alucinaciones.

Reacciones Adversas Comunes

Azotemia, anomalías de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemia y elevación de las transaminasas.

Otras

Hiperlipidemia, incluyendo hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

Hipoalbuminemia, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, edema, fatiga.

Inmunogenicidad

Como con otras proteínas terapéuticas, existe un potencial para inmunogenicidad, definida como desarrollo de unión y/o anticuerpos neutralizantes para el producto.

L-Asparaginasa es una proteína bacteriana y puede provocar anticuerpos en pacientes tratados con el fármaco. En 2 ensayos clínicos prospectivos designados (N-59 y 24), aproximadamente un cuarto de los pacientes desarrollaron anticuerpos que se unieron a la L-Asparaginasa para Inyección, según la medición realizada por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Las reacciones clínicas de hipersensibilidad a la L-Asparaginasa para Inyección fueron comunes en estudios, variando desde 32.5% a 75%. En estos estudios, los medicamentos concomitantes y los esquemas de dosificación varían. Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad son más probables que tengan anticuerpos que los que no tienen reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se han asociado con incremento del aclaramiento de L-Asparaginasa para Inyección. La incidencia en la formación de anticuerpos fue más baja sobre la primera administración de L-Asparaginasa para Inyección que la segunda administración. La frecuencia en la formación de anticuerpos en niños en relación con los adultos es desconocida. Hay información escasa a comentar respecto a los anticuerpos de neutralización: sin embargo, un nivel más alto del anticuerpo se correlacionó con una disminución en la actividad de Asparaginasa.

La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del análisis, y la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un análisis puede estar influenciada por varios factores, incluyendo el manejo de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos a L-Asparaginasa para Inyección con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

#### **Posología y modo de administración:**

Este fármaco puede tener propiedades tóxicas y debe ser manipulado y administrado con cuidado. El método de manejo especial debe ser revisado antes de la manipulación y seguirse diligentemente durante la reconstitución y la administración. La inhalación del polvo o aerosoles y el contacto con piel o mucosas, especialmente la de los ojos, debe ser evitado.

Como un componente de regímenes múltiples seleccionados de Inducción, L- asparaginasa para Inyección puede ser administrada por vía intravenosa o intramuscular.

Por vía intravenosa se debe administrar en el transcurso de no menos de 30 minutos, a través de la rama lateral de un equipo de venoclisis con el que ya se esté administrando una solución de cloruro de sodio o de dextrosa al 5%.

L-asparaginasa para Inyección tiene poca tendencia a causar flebitis cuando se administra por vía intravenosa.

Las reacciones anafilácticas requieren la administración inmediata de epinefrina, oxígeno y corticoides intravenosos.

Cuando se administra L-asparaginasa para Inyección por vía intramuscular, no se deben inyectar más de 2 ml en un mismo sitio. Si se va a administrar un volumen mayor de 2 ml, se debe distribuir en dos inyecciones en sitios distintos.

Se han demostrado interacciones desfavorables de L-asparaginasa para Inyección con algunos agentes antitumorales, por lo que se recomienda que sólo deben usar L-asparaginasa para Inyección en tratamientos combinados los médicos que estén familiarizados con los beneficios y los riesgos de determinado régimen. Durante el periodo en que inhibe la síntesis de proteínas y la reproducción celular, L-asparaginasa para Inyección puede interferir la acción de medicamentos como el metotrexato, que requieren la reproducción celular para ejercer su efecto letal. L-asparaginasa para Inyección puede interferir la destoxicación enzimática de otros medicamentos, particularmente en el hígado.

### Regímenes de Inducción Recomendados:

Al usar combinaciones de agentes quimioterapéuticos para inducir las remisiones en pacientes con leucemia linfocítica aguda, se trata de escoger regímenes que proporcionen una máxima probabilidad de éxito al mismo tiempo que eviten la toxicidad acumulativa excesiva o las interacciones medicamentosas negativas.

Uno de los siguientes tratamientos combinados incluyen L-asparaginasa para Inyección recomendado para tratar la leucemia linfocítica en pacientes pediátricos:

Se considera como Día 1 el primer día de tratamiento:

#### Régimen I:

Prednisona, 40 mg por metro cuadrado de superficie corporal al día, por vía oral, divididos en tres dosis, durante 15 días. Después, se va disminuyendo gradualmente la dosificación como sigue:

20 mg/m<sup>2</sup> durante 2 días, 10 mg/m<sup>2</sup> durante 2 días, 5 mg/m<sup>2</sup> durante 2 días,

2.5 mg/m<sup>2</sup> durante dos días, y suspender la administración.

Sulfato de vincristina, 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez a la semana, por vía intravenosa, el día 22 del tratamiento.

Asparaginasa, 1,000 U.I./kg/día por vía intravenosa durante diez días sucesivos, empezando el día 22 del periodo de tratamiento.

#### Régimen II:

Prednisona, 40 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día por vía oral, divididos en tres dosis, durante 28 días. (La dosis total diaria se debe redondear a los 2.5 mg más próximos). Después, la dosificación de prednisona se debe ir disminuyendo gradualmente en el transcurso de 14 días.

Sulfato de vincristina, 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez a la semana, por vía intravenosa, en los días 1, 8, 15 y 22 del periodo de tratamiento. Cada una de las dosis no debe ser mayor de 2.0 mg.

Asparaginasa, 6,000 U.I./m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía intramuscular, los días 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 y 28 del periodo de tratamiento. Cuando con cualquiera de esos regímenes se obtenga una remisión, se debe establecer un tratamiento de mantenimiento apropiado. No se debe usar L-Asparaginasa para Inyección como parte de un régimen de mantenimiento. Estos regímenes no excluyen la necesidad de tratamiento especial para prevenir la leucemia del sistema nervioso central.

Se debe tener en cuenta que L-Asparaginasa para Inyección ha sido empleado en regímenes combinados distintos de los recomendados aquí. Es importante recordar que la administración intravenosa de L-Asparaginasa para Inyección, al mismo tiempo o inmediatamente antes de un curso de tratamiento con vincristina y prednisona, se puede asociar con un aumento de la toxicidad. Los médicos que empleen determinado régimen terapéutico deben estar totalmente familiarizados con sus beneficios y sus riesgos. Los datos clínicos son insuficientes para hacer recomendaciones sobre el uso de regímenes combinados en los pacientes adultos. Se ha reportado que la toxicidad de la asparaginasa es mayor en los adultos que en los niños.

L-Asparaginasa para Inyección sólo se debe usar como único agente inductor de la remisión en los raros casos en que es inapropiado un régimen combinado a causa de la toxicidad o de otros factores específicos relativos al paciente, o en casos refractarios a otros tratamientos. Cuando se usa L-Asparaginasa para Inyección como único agente inductor en niños o adultos, la dosificación recomendada es de 200 U.I./kg/día por vía intravenosa durante 28 días. Cuando se obtuvieron remisiones completas con este régimen, fueron de corta duración (de uno a tres meses). L-Asparaginasa para Inyección ha sido empleado

como único agente inductor en otros regímenes terapéuticos. Los médicos que utilicen determinado régimen deben estar totalmente familiarizados con sus beneficios y sus riesgos.

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes sometidos a tratamiento inductor de la remisión, y ajustar el régimen terapéutico a la respuesta obtenida y a la toxicidad.

Esos ajustes siempre deben consistir en disminuir la dosificación o suspender la administración de uno o más de los medicamentos, dependiendo del grado de toxicidad. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad aumenta cuando se vuelve a administrar L-Asparaginasa para Inyección a un paciente que ya ha sido tratado con él. Por lo tanto, sólo se debe repetir el tratamiento después de comparar su posible beneficio con ese aumento del riesgo.

#### Prueba Cutánea Intradérmica:

Debido a las reacciones alérgicas, se debe hacer una prueba cutánea intradérmica antes de la administración inicial de L-Asparaginasa para Inyección y cada vez que haya transcurrido una semana o más desde la última dosis. La solución para la prueba cutánea se puede preparar como sigue:

Reconstituir el contenido de un frasco de 10,000 U.I. con 5.0 ml de diluyente. Extraer 0.1 ml de esa solución de 2,000 U.I./ml e inyectarlo en otro frasco que contenga 9.9 ml de diluyente, con lo que se obtiene una solución de aproximadamente 20.0 U.I./ml. Usar 0.1 ml de esta última solución (aproximadamente 2.0 U.I.) para la prueba cutánea intradérmica. Se debe vigilar durante una hora por lo menos si en el punto de la inyección intradérmica aparece una pápula o eritema, cualquiera de los cuales indica una reacción positiva. En raros casos, en ciertas personas sensibilizadas puede ocurrir una reacción alérgica aun a la dosis empleada en la prueba cutánea. Una prueba cutánea negativa no excluye la posibilidad de que ocurra una reacción alérgica.

#### Desensibilización:

La desensibilización se debe efectuar antes de administrar la primera dosis de L-Asparaginasa para Inyección al iniciar el tratamiento en los pacientes con reacción positiva, y en cualquier paciente en el que se considere necesario repetir el tratamiento (después de considerar cuidadosamente el aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad). Se puede intentar la desensibilización rápida con cantidades progresivamente crecientes de L-Asparaginasa para Inyección administradas por vía intravenosa, siempre y cuando se tomen las precauciones adecuadas para tratar una posible reacción alérgica aguda. En uno de los procedimientos publicados se empieza con una dosis de 1 U.I. por vía intravenosa y se va duplicando la dosis cada diez minutos mientras no ocurra ninguna reacción, hasta que la cantidad total acumulada sea igual a la dosis planeada para ese día.

Se incluye la siguiente tabla para facilitar el cálculo del número de dosis necesario para alcanzar la dosis total correspondiente a determinado día:

<u>Número de Inyección</u>	<u>Dosis de L-Asparaginasa en U.I.</u>	<u>Dosis Total</u>
----------------------------	--	--------------------

<u>Acumulada</u>		
------------------	--	--

1	1	1
2	2	3
3	4	7
4	8	15
5	16	31
6	32	63
7	64	127
8	128	255
9	256	512
10	512	1023
11	1024	2047
12	2048	4095
13	4096	8191
14	8192	16383
15	16384	32767
16	32768	65535
17	65536	131071
18	131072	262143

#### Direcciones para la Reconstitución

Este fármaco puede tener propiedades tóxicas y debe ser manipulado y administrado con cuidado. El método de manejo especial debe ser revisado antes de la manipulación y seguirse diligentemente durante la reconstitución y la administración. La inhalación del polvo o aerosoles y el contacto con piel o mucosas, especialmente la de los ojos, debe ser evitado. Debe usarse equipamiento protector adecuado cuando se manipula L-Asparaginasa para Inyección.

Si las características de la solución y del envase lo permiten, los medicamentos para uso parenteral se deben examinar visualmente antes de administrarlos, en busca de partículas o cambios de coloración. Una vez reconstituido, L-Asparaginasa para Inyección debe ser una solución transparente e incolora. Deséchese la solución si se enturbia.

#### Para Uso Intravenoso

Reconstituir con agua o cloruro de sodio para inyección. El volumen recomendado para la reconstitución es de 5 ml para el bulbo con 5 000 U.I. y 10 mL para el bulbo con 10,000 U.I. Disolver sin agitación. Esa solución se puede administrar directamente por vía intravenosa. Para administrarla por venoclisis, la solución se debe diluir en una solución isotónica de cloruro de sodio o de dextrosa al 5%. Estas soluciones se deben administrar inmediatamente después de la reconstitución ya que no contiene preservativo.

#### Para Uso Intramuscular

Para administrar L-Asparaginasa para Inyección por vía intramuscular siguiendo el procedimiento del régimen de inducción antes descrito, se reconstituye añadiendo 2 ml de cloruro de sodio para inyección al bulbo. Estas soluciones se deben administrar inmediatamente después de la reconstitución ya que no contiene preservativo.

#### Manejo Especial

L-Asparaginasa para Inyección puede ser irritante para los ojos, piel y tracto respiratorio superior. También se ha demostrado que puede ser embriotóxico y teratogénico por vía intravenosa en estudios en animales. Debido al potencial de propiedades tóxicas del fármaco, se recomiendan precauciones apropiadas para su manipulación, incluyendo el uso de equipamiento de seguridad adecuado para la preparación y administración de L-Asparaginasa para Inyección. Debe evitarse la inhalación del polvo o aerosoles y el contacto con la piel y membranas mucosas, especialmente los ojos.

## Medidas por Contacto Accidental

Si ocurre contacto accidental con los ojos, realizar una irrigación copiosa con agua durante al menos 15 minutos, debe instituirse inmediatamente salina normal o una solución de irrigación ocular salina balanceada, seguida de una consulta oftalmológica inmediata. Si ocurriera contacto accidental con la piel, la parte afectada debe lavarse inmediatamente con agua y jabón, seguida de atención médica. Si se inhala salir de la exposición y buscar inmediatamente atención médica.

Ocasionalmente un número muy pequeño de partículas gelatinosas en forma de fibras pueden desarrollarse en reposo. La filtración a través de filtros de 5.0 micras durante la administración eliminan las partículas sin pérdida de la potencia.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

L-Asparaginasa puede disminuir o suprimir el efecto del Metotrexato en las células malignas. La administración intravenosa de L-Asparaginasa para Inyección conjuntamente o inmediatamente antes de un ciclo de tratamiento con Vincristina y Prednisolona pueden incrementar la toxicidad.

## Fármaco/Interacciones con Ensayos de Laboratorio

L-Asparaginasa para Inyección se ha reportado que interfiere con la interpretación de los ensayos de función tiroidea provocando una rápida y marcada reducción en las concentraciones séricas de la globulina fijadora de tiroxina en un término de dos días después de la primera dosis. Dichas concentraciones volvieron a sus valores anteriores al tratamiento en las cuatro semanas siguientes a la última dosis de L-asparaginasa.

## INCOMPATIBILIDADES

Asparaginasa no debe mezclarse con ningún otro fármaco antes de su administración.

El uso concomitante de L-asparaginasa para Inyección y fármacos que afecten la función hepática puede incrementar el riesgo de un cambio en los parámetros hepáticos (ej. incremento de ASAT ALAT, bilirubina).

L-asparaginasa para Inyección puede disminuir o suprimir el efecto del metotrexato sobre las células malignas; este efecto persiste mientras se supriman los niveles de la asparagina del plasma. No utilizar el metotrexato con, o después de L-asparaginasa para Inyección, mientras que los niveles de la asparagina estén por debajo de lo normal

El uso concomitante de la prednisona y de L-asparaginasa para Inyección puede aumentar el riesgo de un cambio en los parámetros de coagulación (ej. disminución del fibrinógeno y niveles de ATIII).

La administración de vincristina conjuntamente con o inmediatamente antes del tratamiento con L-asparaginasa para Inyección, puede estar asociada con un incremento en la toxicidad y riesgo incrementado de anafilaxia.

La asparaginasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos debido a su efecto sobre la función hepática, por ejemplo, aumento de la hepatotoxicidad con fármacos potencialmente hepatotóxicos, aumento de la toxicidad con medicamentos que se metabolizan en el hígado o que se fijan a las proteínas plasmáticas, y alteración de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos que se fijan a las proteínas plasmáticas. Por esta razón, se recomienda precaución en pacientes que reciben otros medicamentos que se metabolizan en el hígado.

El uso concomitante de glucocorticoides y/o anticoagulantes con asparaginasa puede aumentar el riesgo de alteraciones de los parámetros de la coagulación. Esto puede favorecer la tendencia a la hemorragia (anticoagulantes) o la trombosis (glucocorticoides). Es preciso pues actuar con precaución cuando se administran simultáneamente

glucocorticoides o anticoagulantes (p. ej., cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos).

La vacunación simultánea con vacunas atenuadas aumenta el riesgo de infección grave. Por tanto, la inmunización con vacunas atenuadas se debe realizar por lo menos 3 meses después de finalizar el ciclo de tratamiento antileucémico.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo:

Embarazo Categoría C. En ratones y ratas, L-Asparaginasa para Inyección ha retardado el aumento de peso de las madres y de los fetos a dosis de más de 1,000 U.I./kg (equivalente aproximadamente a la dosis recomendada en humanos cuando se ajusta al área total de superficie corporal). Se observaron reabsorciones fetales y anomalías macroscópicas y esqueléticas. La administración intravenosa a conejas preñadas de 50 ó 100 U.I./kg (aproximadamente equivalente a 1/20 ó 1/10 de la dosis humana cuando se ajusta al área total de superficie corporal) en los días 8 y 9 de la gestación causó embriotoxicidad y anomalías macroscópicas dependientes de la dosis. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. L-Asparaginasa para Inyección sólo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto

Madres lactantes:

No se sabe si este medicamento es excretado con la leche humana. Como muchos medicamentos son excretados con la leche y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves a L-Asparaginasa para Inyección en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o no se administra el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

Uso Pediátrico

Ver Estudios Clínicos

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de L-Asparaginasa para Inyección no incluyen suficiente número de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

La LD<sub>50</sub> aguda intravenosa de L-Asparaginasa para Inyección para ratones fue unas 500,000 U.I./kg y para conejos unas 22,000 U.I./kg

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XX02.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de L-Asparaginasa para inyección probablemente se basa en la muerte selectiva de las células leucémicas debido al agotamiento de la asparagina del plasma. Algunas células leucémicas no pueden sintetizar la asparagina debido a una carencia de la asparagina sintetasa y son dependientes de una fuente exógena de asparagina para la supervivencia. El agotamiento de la asparagina, que resulta del tratamiento con la enzima L-asparaginasa, mata las células leucémicas. Las células

normales, sin embargo, son menos afectadas por el agotamiento debido a su capacidad de sintetizar la asparagina.

#### Farmacodinámica

La relación entre la actividad asparaginasa y los niveles de asparagina se ha estudiado en ensayos clínicos. En TODOS los pacientes sin tratamiento previo, riesgo-estándar, tratados con asparaginasa nativa en los cuales la actividad enzimática en el plasma fue mayor de 0.1 Unidades Internacionales/mL, los niveles plasmáticos de asparagina disminuyeron desde un nivel promedio pretratamiento de 41  $\mu\text{M}$  a menos de 3  $\mu\text{M}$ . En este estudio los niveles de asparagina en el líquido cefalorraquídeo, en pacientes tratados con asparaginasa, disminuyeron desde 2.8  $\mu\text{M}$  (pretratamiento) a 1.0  $\mu\text{M}$  y 0.3  $\mu\text{M}$  en el día 7 y en el día 28 de inducción, respectivamente.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

En un estudio en pacientes con cáncer metastásico y leucemia, la administración intravenosa diaria de L- asparaginasa para Inyección, resultó en un incremento acumulativo en los niveles en el plasma. La vida media en el plasma varió de 8 a 30 horas. El volumen de distribución aparente fue ligeramente mayor que el volumen en plasma. Los niveles de asparaginasa en el líquido cefalorraquídeo fue menor que 1 % de los niveles concurrentes en el plasma.

En un estudio en el que se administró L-asparaginasa por vía intramuscular a pacientes con leucemia y cáncer metastásico, la L-asparaginasa para Inyección alcanzó concentraciones plasmáticas máximas 14 a 24 horas después de la administración. La vida media plasmática de 39 a 49 horas..

#### TOXICIDAD NO-CLÍNICA

Carcinogénesis. Mutagénesis. Trastornos en la Fertilidad.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales con L-Asparaginasa para Inyección. No se han conducido estudios relevantes sobre potencial mutagénico. L-Asparaginasa para Inyección no exhibe efecto mutagénico cuando se ensaya contra cepas de *Salmonella typhimurium* en el Ensayo de Ames. No se han realizado estudios en trastornos de la fertilidad.

#### Toxicología Animal

Edema y necrosis de los islotes pancreáticos se observaron en Conejos después de una dosis única de inyección intravenosa de 12,500 a 50,000 Unidades Internacionales de L-Asparaginasa/kg (aproximadamente equivalente de 25 a 100-veces la dosis humana recomendada, cuando se ajusta al área total de superficie corporal). Estos cambios no fueron reflejo de pancreatitis, y no se observaron en conejos después de una inyección intravenosa única de 1000 Unidades Internacionales/kg (aproximadamente equivalente a dos veces la dosis humana recomendada, cuando se ajusta para el área total de superficie corporal).

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

L-Asparaginasa para Inyección puede ser irritante para los ojos, piel y tracto respiratorio superior. También se ha demostrado que puede ser embriotóxico y teratogénico por vía intravenosa en estudios en animales. Debido al potencial de propiedades tóxicas del fármaco, se recomiendan precauciones apropiadas para su manipulación, incluyendo el uso de equipamiento de seguridad adecuado para la preparación y administración de L-Asparaginasa para Inyección. Debe evitarse la inhalación del polvo o aerosoles y el contacto con la piel y membranas mucosas, especialmente los ojos.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 25 de noviembre de 2020.

