

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ASPARAGINASA 10 000 UI
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IM, IV
Fortaleza:	10 000 UI
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BIOTENG S.A., Asunción, Paraguay
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD, Tarapur, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-24-026-L01
Fecha de Inscripción:	27 de junio de 2024
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
L-Asparaginasa	10 000 UI
Glicina	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

La L-Asparaginasa está indicada como componente de un régimen quimioterapéutico para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que han desarrollado hipersensibilidad a la asparaginasa derivada de E. coli.

L-Asparaginasa está indicada en pacientes pediátricos a partir de los 4 meses y en adultos.

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados.

Pancreatitis grave actual o pasada asociada con el tratamiento con L-asparaginasa

Pancreatitis actual no asociada con el tratamiento con L asparaginasa.

Eventos hemorrágicos graves con terapia previa con L- Asperginasa.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Reacciones hipersensibles

La administración de L-Asparaginasa puede causar reacciones de hipersensibilidad (reacciones de infusión/inyección), incluidas reacciones que se presentan como anafilaxia.

Las reacciones graves son comunes.

Se han producido reacciones después de la primera o posteriores administraciones.

Hay poca o ninguna reactividad cruzada entre la crisantaspasa y la L-asparaginasa derivada de E. coli. Las reacciones incluyen

Reacciones limitadas al área o cerca del sitio de administración IM o IV, y

Otras reacciones, incluyendo

Reacciones con síntomas consistentes con una reacción anafiláctica, y

Reacciones acompañadas de fiebre.

Las reacciones pueden comenzar durante o inmediatamente después de la administración. En la mayoría de los pacientes, las reacciones locales y no locales ocurren dentro de las primeras 24 horas. Se ha informado una aparición tardía de reacciones, dos días o más después de la administración IM.

Se deben disponer de instalaciones para el tratamiento de una reacción anafiláctica en caso de que se produzca durante la administración. Si se produce una reacción grave, se debe suspender la L- Asparaginasa.

Se requiere una observación cuidadosa al volver a exponerse a la L-asparaginasa después de cualquier intervalo de tiempo (por ejemplo, entre la inducción y la consolidación), lo que puede aumentar el riesgo de que se produzcan reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad.

Pancreatitis

El tratamiento con L-asparaginasa, puede provocar pancreatitis. La pancreatitis inducida por L-asparaginasa puede limitarse a manifestaciones bioquímicas y/o radiológicas, progresar a pancreatitis con síntomas clínicos y ser grave.

Se han informado resultados fatales de pancreatitis debido a productos con L-asparaginasa.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de toxicidad pancreática y se les debe indicar que informen de inmediato los posibles síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis basándose en los síntomas clínicos, se deben determinar la amilasa y la lipasa séricas. En pacientes tratados con L-asparaginasa, los aumentos de amilasa y lipasa séricas pueden retrasarse, ser leves o estar ausentes.

En caso de pancreatitis grave se debe suspender permanentemente el tratamiento con L-asparaginasa. La hipertrigliceridemia, si es marcada, puede contribuir al desarrollo de pancreatitis.

Ha habido informes aislados de la primera aparición de pancreatitis clínica y detección de formación de pseudoquistes pancreáticos varios meses después de la última administración de L-asparaginasa. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos tardíos de pancreatitis.

Con el tratamiento con L-asparaginasa se ha informado el desarrollo de pancreatitis crónica, así como insuficiencia pancreática persistente (insuficiencia exocrina con, por ejemplo, malabsorción; intolerancia persistente a la glucosa/ diabetes mellitus).

Intolerancia a la glucosa.

El tratamiento con L-asparaginasa puede provocar intolerancia a la glucosa e hiperglucemia potencialmente grave.

En algunos pacientes se ha informado cetoacidosis.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y posibles complicaciones.

Puede ser necesaria la administración de insulina y posiblemente la interrupción del tratamiento con L- asparaginasa para controlar la hiperglucemia

Trastornos de la coagulación

La administración de L-asparaginasa conduce a una disminución de la síntesis de proteínas coagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticas, tiempos de coagulación anormales y anomalías clínicas de la coagulación que pueden causar eventos tromboembólicos y hemorrágicos graves.

Se deben realizar pruebas de coagulación de rutina antes de iniciar el tratamiento y controlarlas durante el mismo. Se deben considerar medidas preventivas.

Si se produce una coagulopatía sintomática significativa además de otras intervenciones clínicamente indicadas, suspender el tratamiento con L-asparaginasa hasta que se resuelva.

Si se considera que el beneficio de la administración continua supera el riesgo de una nueva exposición, entonces el tratamiento puede continuar según el protocolo.

Efectos hepáticos

El tratamiento con L-asparaginasa puede causar o empeorar la lesión/disfunción hepática (incluido el aumento de las transaminasas y la bilirrubina, esteatosis hepática e insuficiencia hepática). Además, la L-asparaginasa reduce la síntesis de proteínas hepáticas, provocando,

por ejemplo, hipoalbuminemia. Las pruebas de función hepática deben controlarse periódicamente durante el tratamiento.

En caso de reacciones adversas hepáticas graves, se debe considerar la interrupción de la L-Asparaginasa hasta una recuperación completa o casi completa (CTCAE Grado 1). El tratamiento debe reiniciarse sólo bajo una supervisión muy estrecha.

Desórdenes neurológicos

La toxicidad del SNC, incluyendo encefalopatía, convulsiones y depresión del SNC, así como el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés), puede ocurrir en raras ocasiones durante el tratamiento con cualquier asparaginasa.

El PRES se caracteriza en la resonancia magnética (IRM) por lesiones/edemas reversibles (de unos pocos días a meses), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas del PRES incluyen esencialmente presión arterial elevada, convulsiones, dolores de cabeza, cambios en el estado mental y discapacidad visual aguda (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima). No está claro si el PRES es causado por la asparaginasa, el tratamiento concomitante o las enfermedades subyacentes. El PRES se trata sintomáticamente, incluidas medidas para tratar cualquier convulsión. Puede ser necesaria la interrupción o reducción de la dosis de medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente. Se debe buscar asesoramiento de expertos. Dado que la hiperamonemia, si está presente, puede causar o contribuir a la toxicidad del SNC, considere medir el amoníaco sérico en pacientes con toxicidad del SNC. En pacientes sintomáticos iniciar el tratamiento según corresponda. Se han informado resultados fatales de la toxicidad del SNC inducida por L-asparaginasa.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal puede ser causada o agravada por el régimen de quimioterapia. Se debe controlar la función renal y los niveles séricos de ácido úrico.

Inmunosupresión, infecciones

Se ha informado que la L-asparaginasa tiene actividad inmunosupresora en experimentos con animales. Esto debe considerarse porque la L-asparaginasa se usa concomitantemente con otros agentes que pueden reducir la respuesta inmune y aumentar el riesgo de infecciones.

Efectos indeseables:

a. Lista tabulada de reacciones adversas.

Definiciones de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$). Cuando no se puede calcular una estimación válida de la tasa de incidencia de un evento adverso a partir de los datos disponibles, la frecuencia de dicha RAM se ha clasificado como "No conocida".

Tabla 1. Reacciones adversas		
Clase de órganos del sistema	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones/senticemia ^{1,2}	Muy frecuentes
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Leucopenia (incluida la neutropenia) ³	Muy frecuentes
	Trombocitopenia ³	Muy frecuentes
	Anemia ³	Muy frecuentes
	Disminución de coagulantes, anticoagulantes y proteínas fibrinolíticas ⁴	Muy frecuentes
	Tiempo de coagulación anormal ⁵	Muy frecuentes
	Neutropenia febril ³	Muy frecuentes

Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad (no en el sitio de administración ni cerca del mismo) ⁶	Muy frecuentes
	Anafilaxia ⁷	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperlipidemia, incluido el aumento del colesterol, y hipertrigliceridemia	Muy frecuentes
	Aumento de amilasa y/o lipasa.	Muy frecuentes
	Pérdida de peso ⁸	Muy frecuentes
	Hiper glucemia	Muy frecuentes
	Cetoacidosis diabética	Poco frecuentes
	Hiperamonemia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Depresión o toxicidad del sistema nervioso central (SNC) ⁹	Frecuentes
	• Convulsiones (gran mal, ataques parciales) ¹⁰	Poco frecuente
	• Encefalopatía ¹¹	Frecuente
	• Síndrome de encefalopatía posterior reversible*	Rara
	Dolor de cabeza	Frecuente
Trastornos vasculares	Eventos tromboembólicos e isquémicos venosos y arteriales ^{2,12}	Frecuente
	Hemorragia ²	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Hipertensión	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
Desórdenes gastrointestinales	Pancreatitis ^{2,13}	Frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Dolor/malestar abdominal	Frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Parotiditis	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de bilirrubina en sangre, transaminasas, alcalinas.	Muy frecuente

	fosfatasa	
	Hepatotoxicidad	Muy frecuente
	• Esteatosis hepática	Poco frecuente
	• Falla hepática	No conocida
	• Ictericia colestásica	No conocida
	• Hepatomegalia	No conocida
	Hipoalbuminemia ¹⁴	No conocida
	Mayor retención de BSP	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica toxica ²	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Dolor musculoesquelético ¹⁵	Muy frecuente
	Artritis reactiva	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Mucositis	Frecuente
	Pirexia	Frecuente
	Reacciones en el sitio de la inyección e hipersensibilidad local ¹⁶ , incluyendo reacciones de aparición tardía ¹⁷	Frecuente
	Fatiga	Frecuente
Investigaciones	Aumentos del nitrógeno urejico en sangre y/o creatinina sérica ¹⁸	Muy frecuente
*Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"		

¹ Incluyendo, por ejemplo, infecciones bacterianas, virales, fúngicas y oportunistas.

² Incluyendo resultados fatales

³ Resultante de la depresión de la médula ósea.

⁴ Con la L-asparaginasa se ha documentado: la disminución de la actividad de antitrombina III, de la Proteína C y de la Proteína S; la disminución de los niveles de fibrinógeno (como consecuencia de la inhibición síntesis de proteínas) Se han informado niveles reducidos de plasminógeno con L-asparaginasa derivada de *E coli*.

⁵ Incluyendo tiempo de tromboplastina parcial activada prolongada, tiempo de protrombina e INR.

⁶ Incluyendo reacciones compatibles con reacciones subyacente con otros productos de L-asparaginasa

⁷Reacción sistémica grave e inmediata.

⁸ También se ha informado una pérdida de peso grave (>20%).

⁹ Depresión del SNC (p. ej., coma, somnolencia, letargo) y otras manifestaciones de neurotoxicidad que incluyen paresia, afasia, alucinaciones, confusión, agitación, mareos, dolor de cabeza, posiblemente secundarias a una reacción adversa primaria como hiperglucemia, hiperamonemia, encefalopatía, sepsis, evento cerebrovascular, reacciones de hipersensibilidad o efectos de otra terapia farmacológica concurrente.

Se ha informado neurotoxicidad (p. ej., somnolencia, letargo, confusión, mareos, dolor de cabeza) no relacionada con una enfermedad clínica

¹⁰ Las convulsiones pueden estar asociadas con un evento cerebrovascular o encefalopatía metabólica.

¹¹ La encefalopatía puede ser una consecuencia de la hiperamonemia.

¹²Incluyendo periférico, pulmonar, cerebral (p. ej. anafilácticas (p. ej., hipotensión, broncoespasmo/sibilancias, trombosis sinusal), cardíaco (p. ej., infarto de miocardio), intestinal, renal, hepático hipoxia, dificultad respiratoria/ disnea, disfagia, rinitis, angioedema, urticaria, erupción cutánea, prurito, eritema, palidez y/o malestar); reacciones febriles, por ejemplo, con escalofríos, sofocos, hipertensión, taquicardia, vómitos, náuseas y/o dolor de cabeza; y reacciones, por ejemplo, con síntomas musculo esqueléticos como artralgia y manifestaciones cutáneas, como púrpura/petequias.

¹³Incluyendo formación aguda, necrotizante, hemorrágica y pseudoquiste.

¹⁴La hipoalbuminemia puede ser sintomática con edema periférico.

¹⁵Incluyendo mialgia, artralgia, dolor en las extremidades.

¹⁶Incluyendo urticaria en el sitio de la inyección, erupción cutánea, prurito, eritema, dolor, edema, hinchazón, induración, hematoma.

¹⁷Se ha informado una reacción cutánea local retardada con ampollas con otro producto de L-asparaginasa.

¹⁸Incluyendo aumentos dentro del rango normal de laboratorio.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En casos raros, se ha observado un síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con regímenes que contienen asparaginasa.

Inmunogenicidad

Como ocurre con la mayoría de las proteínas terapéuticas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) contra la crisantaspa.

En un estudio con tratamiento con L-asparaginasa mediante administración IM (Estudio ALL07P2), 6 de 56 (11%) pacientes tratados con L-asparaginasa desarrollaron anticuerpos contra crisantaspa. De estos 6 pacientes positivos para ADA, uno experimentó una reacción de hipersensibilidad (2 %, 1 de 56). Ninguno de estos 6 pacientes tenía anticuerpos neutralizantes. En un estudio con tratamiento con L-asparaginasa mediante administración intravenosa (Estudio 100EUSA12), 4 de 30 (13.3%) pacientes tratados con L-asparaginasa desarrollaron anticuerpos anti-crisantaspa. De estos 4 pacientes, 3 experimentaron reacciones de hipersensibilidad (10%, 3 de 30). Ninguno de estos 4 pacientes tenía anticuerpos neutralizantes. Los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo y pueden verse influenciados por varios factores, como: metodología del ensayo, manipulación de la muestra, momento de la recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra crisantaspa con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser errónea

Población pediátrica

En comparación con los niños, la incidencia de toxicidades hepáticas y pancreáticas y de eventos tromboembólicos venosos puede aumentar en adolescentes y adultos jóvenes.

Otras poblaciones especiales

No se han identificado poblaciones individuales especiales de pacientes en las que el perfil de seguridad difiera del definido anteriormente.

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 destoxificación 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 tratan 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/m² durante 2 días, 10 mg/m² durante 2 días, 5 mg/m² durante 2 días,

2.5 mg/m² durante dos días, y suspender la administración.

Sulfato de vincristina, 2 mg/m² 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/m² 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/m² 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./m² 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:

Número de Inyección	Dosis de L-Asparaginasa en U.I.	Dosis Total Acumulada
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 preservos.

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 preservos.

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:

No se han realizado estudios formales de interacción entre medicamentos.

La asparaginasa no debe mezclarse con ningún otro medicamento antes de su administración.

Además, el uso concomitante de L-asparaginasa y medicamentos que afectan la función hepática puede aumentar el riesgo de cambios en los parámetros hepáticos (por ejemplo, aumento de ASAT, ALAT, bilirrubina). Dado que no se puede descartar una interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se consideran suficientemente seguros en esta situación clínica. Se debe utilizar otro método además de la anticoncepción oral en mujeres en edad fértil.

Metotrexato, citarabina

La L-asparaginasa puede disminuir o suprimir el efecto del metotrexato y la citarabina sobre las células malignas; este efecto persiste mientras se supriman los niveles plasmáticos de asparagina. En consecuencia, no use metotrexato o citarabina con o después de la L-asparaginasa, mientras los niveles de asparagina estén por debajo de lo normal. Alternativamente, la administración de L-asparaginasa después de metotrexato o citarabina produce un efecto sinérgico. Se desconoce hasta qué punto estos afectan la eficacia general de los protocolos de tratamiento establecidos.

Prednisona

El uso concomitante de prednisona y L-asparaginasa puede aumentar el riesgo de cambios en los parámetros de coagulación (p. ej., disminución de los niveles de fibrinógeno y ATIII).

Vincristina

La administración de vincristina al mismo tiempo que o inmediatamente antes del tratamiento con L- asparaginasa puede estar asociada con una mayor toxicidad y un mayor riesgo de anafilaxia

Uso en Embarazo y lactancia:

El embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de crisantaspasa (L-asparaginasa) en mujeres embarazadas. Los informes limitados en humanos sobre el uso de asparaginasa de E. coli en combinación con otros antineoplásicos durante el embarazo no proporcionaron datos suficientes para llegar a una conclusión. Sin embargo, se basa en los efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal mostrados en estudios preclínicos. La L-asparaginasa no debe

usarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con quimioterapia que contenga asparaginasa.

Dado que no se puede descartar una interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se consideran suficientemente seguros en esta situación clínica. En mujeres en edad fértil, se debe utilizar un método distinto a los anticonceptivos orales. Los hombres deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces y se les debe recomendar que no engendren hijos mientras reciben asparaginasa. Se desconoce el período de tiempo posterior al tratamiento con asparaginasa en el que es seguro quedar embarazada o engendrar un hijo. Como medida de precaución se recomienda esperar tres meses después de finalizar el tratamiento. Sin embargo, también se debe tener en cuenta el tratamiento con otros agentes quimioterapéuticos.

Lactancia materna

No se sabe si crisantaspasa (l-asparaginasa) se excreta en la leche materna. Pueden producirse posibles reacciones adversas graves en los lactantes, por lo que se debe suspender la L-asparaginasa durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de la crisantaspasa (l-asparaginasa) sobre la fertilidad. En ratas, la crisantaspasa no afectó la fertilidad masculina ni femenina. Sin embargo, se observó una disminución en el recuento de espermatozoides en ratas macho. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La L-asparaginasa puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Después de la administración de L-asparaginasa pueden producirse mareos, somnolencia y otros efectos sobre el sistema nervioso central.

Sobredosis:

No se conoce ningún antídoto para las sobredosis de asparaginasa. No se dispone de datos sobre la eliminación (peritoneal o por hemodiálisis) del producto. Los pacientes que accidentalmente reciban una sobredosis de L-asparaginasa deben ser monitoreados estrechamente y recibir cualquier tratamiento sintomático y de apoyo adecuado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX02

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01X: Otros agentes antineoplásicos, L01XX: Otros agentes antineoplásicos

La Asparaginasa *Erwinia crisanthemi* cataliza la desamidación de la asparagina a ácido aspártico y amoníaco, lo que resulta en una reducción de los niveles circulantes de asparagina. Se cree que el mecanismo de acción de la L-asparaginasa se basa en la incapacidad de las células leucémicas para sintetizar asparagina debido a la falta de actividad de la asparagina sintetasa, lo que resulta en una citotoxicidad específica para las células leucémicas que dependen de una fuente exógena de aminoácido asparagina para su metabolismo proteico y su supervivencia.

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 cefaloraquídeo 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: 27 de junio de 2024.

