

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	L-ASPARAGINASA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para inyección IV
<b>Fortaleza:</b>	5000 UI
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT LTD, MUMBAI, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT LTD, MUMBAI, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-008-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	1 de enero de 2012.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
L-asparaginasa	5000 UI
glicina	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

Antineoplásico para el tratamiento de la Leucemia linfocítica aguda y enfermedad de Hodgkin.

L-Asparaginasa es una enzima que causa hidrólisis de la asparagina para formar ácido aspártico y amoníaco, lo que disminuye los niveles de asparagina circulante. En virtud de que ciertos tipos de células tumorales utilizan la asparagina como nutriente esencial, la L-asparaginasa evita que se forme este aminoácido, induciendo la inhibición del crecimiento de los tumores por desnutrición.

Se ha observado que la L-Asparaginasa actúa como agonista plaquetario *in vitro* y podría conducir a un estado de reactividad plaquetaria incrementada. Actúa como agregante plaquetario en la Leucemia Linfoblástica Aguda Infantil.

### Contraindicaciones:

Pancreatitis o antecedentes (se han asociado pancreatitis hemorrágica agudas potencialmente fatales con el tratamiento de L-Asparaginasa), de reacciones alérgicas previas a la L-Asparaginasa.

Se debe considerar la relación riesgo-beneficio cuando existe: diabetes, hepatotoxicidad. Se debe tener cuidado en pacientes que han recibido terapia con drogas citotóxicas o radioterapia

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se recomienda que sea administrada solamente en hospital y bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de agentes quimioterapéuticos.

L-Asparaginasa provoca irritación al hacer contacto con la piel, por lo que tanto el polvo (liofilizado) como la solución reconstituida deben ser manejados y administrados cuidadosamente. Debe evitarse la inhalación de sus polvos o vapores, así como el contacto con piel y ojos. En caso de contacto accidental, se debe lavar el área de contacto con gran cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

L-Asparaginasa ha provocado cierta actividad inmunodepresora en animales de laboratorio, por lo que se debe tomar en cuenta que este medicamento puede provocar en las personas una predisposición a infecciones.

Carcinogénesis, mutagénesis, efectos sobre la fertilidad.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo del potencial de carcinogénesis o de mutagénesis de este medicamento en animales.

En conejos, se ha observado Edema y Necrosis del páncreas después de una dosis simple intravenosa de 12500 a 50000 UI/kg (aproximadamente el equivalente a 25 – 100 veces la dosis recomendada en humanos cuando se ajusta). Tales cambios no se vieron reflejados cuando la dosis se disminuyó a 1000 UI/kg (aproximadamente el equivalente a 2 veces la dosis recomendada en humanos cuando se ajusta).

La experimentación animal ha demostrado que este medicamento es teratogénico, por lo cual no se debe usar en pacientes embarazadas, ni durante el periodo de lactancia.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

Con los resultados de las pruebas de diagnóstico, las pruebas que miden la función tiroidea pueden estar alteradas debido a que la asparaginasa disminuye las concentraciones séricas de tiroxina unida a globulina durante 2 días después de la primera dosis, las concentraciones vuelven a su valor normal dentro de las 4 semanas de la última dosis de asparaginasa.

Las concentraciones en sangre de amoníaco y nitrógeno ureico pueden incrementarse debido a la disminución de la asparagina.

La concentración de glucosa en sangre y la concentración de ácido úrico en sangre y orina también pueden estar aumentadas.

El tiempo de tromboplastina parcial, el recuento de plaquetas, el tiempo de protombina y trombina, pueden aumentar durante las tres primeras semanas de tratamiento.

La concentración de fibrinógeno en plasma, antitrombina, plasminógeno y la concentración de albúmina en suero pueden disminuir en la mayoría de los pacientes debido a la inhibición de la síntesis proteica de la asparaginasa.

La concentración de calcio sérico puede disminuir. La concentración de colesterol puede estar reversiblemente disminuida, se ha producido aumento y disminución de los lípidos totales.

**Efectos indeseables:**

Hiperamonemia, hígado graso, aumento de la fosfatasa alcalina.

Necrosis de los islotes de Langerhans en el páncreas.

Proteinuria, edema.

Disminución del nivel sanguíneo de fibrinógeno.

Hipersensibilidad al fármaco

Urticaria.

Somnolencia (a veces requiere el abandono del tratamiento).

Náusea, vómito, cefalea, malestar general.

La incidencia de la toxicidad parece ser mayor en adultos que en niños, pudiéndose presentar con mayor frecuencia las siguientes manifestaciones:

**Reacciones anafilácticas:** se presentan frecuentemente y pueden ser severas o fatales; el riesgo es mayor cuando se administran dosis repetidas, pero se pueden producir durante la administración inicial, incluyendo la desensibilización. Aún después de una prueba cutánea negativa, puede producirse una reacción alérgica con dosis terapéuticas. Raramente puede ocurrir una reacción anafiláctica a las pruebas cutáneas intradérmicas.

La anafilaxia puede ser menos común después de la administración I.M. que después de la administración I.V. en niños con Leucemia avanzada (aunque la incidencia de reacciones alérgicas leves puede estar aumentada), o cuando se administra L-Asparaginasa en combinación con otros inmunosupresores.

**Disminución en los factores de la coagulación (generalmente asintomática):** Las disminuciones más comunes y marcadas se producen en el fibrinógeno y en los factores V y VIII, con una disminución variable en los factores VII y XIX. Las hemorragias son raras, pero se ha informado hemorragia intracraneal y hemorragia fatal.

También se ha producido un aumento compensatorio en la actividad fibrinolítica. Menos frecuentemente se pueden presentar hipoalbuminemia, hiperuricemia, leucopenia, inmunosupresión, hipertermia, efectos sobre el SNC, estomatitis y trombosis.

#### **Posología y método de administración:**

Se recomienda que durante el tratamiento estén disponibles los equipos y medicamentos necesarios para una posible reacción anafiláctica.

Se recomienda no usar asparaginasa como un régimen de mantenimiento debido a la rápida aparición de resistencia al medicamento (las células desarrollan la capacidad de sintetizar asparaginasa).

El test cutáneo no se considera totalmente confiable para predecir reacciones alérgicas a la asparaginasa luego de haber pasado una o más semanas entre dosis.

La solución para el test se prepara agregando 5 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio inyectable a un frasco ampula de 5000 U.I. de asparaginasa, se mezcla hasta disolver y se extrae 0.1 mL de la solución resultante (2,000 U.I./mL), esta concentración se diluye con 9,9 mL de diluyente para producir una solución a prueba que contenga 20 U.I./mL aproximadamente.

Se administra intradérmicamente 0,1mL, 1 (aprox. 2 U.I.) y se observa el sitio una hora por si aparece una línea o eritema que indique una reacción positiva.

Se recomienda que la administración del método de desensibilización de la primera dosis sea utilizado en pacientes que han dado una reacción positiva al test intradérmico y en los que requieran nuevamente la administración de L-Asparaginasa.

El plan que se recomienda comienza con la administración de una dosis de 1 U.I., y se va duplicando cada 10 minutos, previniendo que no ocurra reacción alérgica, hasta llegar a la dosis total correspondiente a ese día.

Se aconseja que cuando la L-Asparaginasa se administre por vía I.V., se coloque en el otro brazo, sobre un periodo no menor de 30 minutos. No se pueden inyectar más de 2 mL de solución de L-Asparaginasa en un solo sitio intramuscular.

**Modo de preparar:** El contenido del bulbo se diluye con 4 mL de agua estéril para inyección agitando en forma de círculo hasta que se disuelva el medicamento (precaución, si se agita

demasiado fuerte se puede formar espuma que dificulta la excreción del contenido del frasco (ampula). Sólo se debe usar una solución clara.

Para la administración I.M. se usa como tal.

Para administración I.V. la cantidad disuelta, debe ser diluida en 250-500 mL de cloruro de sodio para inyección.

Posología

Adultos: 50 a 200 U.I./kg de peso por día.

Niños y neonatos: 50 a 200 U.I./kg de peso por día.

Geriatría: 50 a 100 U.I./kg de peso por día.

La dosis total de un tratamiento es de 300000 a 400000 UI para los adultos, y en los niños dependerá de su peso corporal. El tratamiento demora 3 semanas.

En todos los casos de Leucemia Aguda y de Hematosarcomas (con blastosis en sangre periférica y médula ósea), L-Asparaginasa es usada sin tener en cuenta la información del conteo de sangre periférica.

En todos los otros casos, el tratamiento se empieza si la sangre periférica contiene al menos  $3 \times 10^9/L$  leucocitos y  $100 \times 10^9/L$  trombocitos.

Con el objetivo de estimar la eficacia terapéutica en pacientes leucémicos con blastosis en sangre periférica, las células de la médula ósea son determinadas antes y después del tratamiento. En pacientes con Hematosarcomas, el tamaño del tumor también es medido.

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

Puede interactuar con los siguientes medicamentos:

Adrenocorticoides, glucocorticoides, especialmente prednisona, corticotropina (ACTH) o vincristina: El uso frecuente puede aumentar el efecto hiperglucémico de la L-Asparaginasa e incrementar el riesgo de neuropatías. La toxicidad parece ser menos pronunciada cuando la asparaginasa es administrada después de la vincristina y prednisona, que antes o junto con estos medicamentos.

Alopurinol, colchicina, probenecid, sulfipirazona: La L-Asparaginasa puede elevar la concentración de ácido úrico en sangre; para controlar la hiperuricemia y la gota es necesario ajustar la dosis de los agentes antigotosos, debido al riesgo de nefropatía o revertir la hiperuricemia inducida por la L-Asparaginasa.

Agentes antidiabéticos orales o insulina: La L-Asparaginasa puede alterar las concentraciones de glucosa en sangre; para los pacientes adultos que comienzan con diabetes es necesario ajustar la dosis de la medicación hipoglucémica durante y después de la terapia con asparaginasa.

Medicamentos inmunosupresores y otros como: Azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina o radioterapia; el uso simultáneo puede elevar los efectos mielosupresores de estos medicamentos y de la radioterapia, puede ser necesaria la reducción de la dosificación.

Metotrexato: El uso concomitante con la asparaginasa puede bloquear los efectos del metotrexato mediante la inhibición de la replicación celular, esta inhibición de la acción del metotrexato parece correlacionarse con la supresión de la concentración de la asparaginasa. Algunos estudios indican que la administración de L-Asparaginasa de 9 a 10 días antes o dentro de las 24 horas después de la administración del metotrexato no produce inhibición de los efectos antineoplásicos y puede reducir los efectos gastrointestinales y hematológicos del metotrexato.

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

L-Asparaginasa está contraindicada durante el embarazo porque es teratogénica.

Se desconoce si este medicamento es excretado en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos de este tipo lo hacen, se recomienda que no se use este medicamento durante la lactancia materna (o que la madre que reciba tratamiento no le dé el pecho al niño).

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

La somnolencia puede incapacitar al paciente bajo tratamiento para operar maquinaria compleja.

**Sobredosis:**

El principal riesgo de una sobredosis es la presencia de una reacción anafiláctica en cuyo caso se deberán tomar las medidas terapéuticas de soporte correspondientes.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Las células neoplásicas asociadas con Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Aguda (AML) y Linfoma Linfoblástico (LSA) suelen ser asparagina-dependientes. La reducción de los niveles de asparagina en sangre alcanzados por la administración del medicamento L-Asparaginasa provoca un efecto antineoplásico. Estudios llevados a cabo en animales con la enzima Erwinasa han dado una indicación aproximada de la dosificación requerida en humanos (en mg/kg). No obstante, en estudios clínicos se han usado dosificaciones de entre 500 y 60 000 unidades / m<sup>2</sup> / día. El nivel más alto fue posible medirlo debido a la baja toxicidad de la enzima Erwinasa.

Tras la administración parenteral consecutiva de la L-Asparaginasa, los niveles sanguíneos se incrementan progresivamente y el nivel en tejidos es alto. Se ha detectado una pequeña porción en pulmones, hígado, riñón y corazón. El fármaco no se detecta por orina y actúa primordialmente en sangre y linfa.

Unión a proteínas: Baja (30%), presenta una vida media intramuscular de 39 a 49 horas e intravenosa de 8 a 30 horas. Después de la administración intramuscular la concentración máxima se alcanza de 14 a 24 horas.

Distribución: Atraviesa la barrera hematoencefálica sólo en cantidad limitada; las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son menores que 1% de las concentraciones en plasma, determinadas al mismo tiempo.

Metabolismo: La L-Asparaginasa se inactiva en el sistema reticuloendotelial (con una amplia variación individual). Las concentraciones en sangre de asparagina caen a niveles no detectables casi inmediatamente después de la administración de L-asparaginasa, reapareciendo en el plasma dentro de los 23 a 33 días después de haber cesado la terapia.

Excreción: Desconocida, pero parece ser bifásica.

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

Ver Propiedades Farmacodinámicas.

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

Deseche el sobrante.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2017.