



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5399**

BUENOS AIRES, **02 AGO 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010443-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., representante en el país de MEDAC GMBH, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ONCASPAR / PEG-ASPARAGINASA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE; 5 ml DE SOLUCION INYECTABLE CONTIENEN PEGASPARGASA EQUIVALENTE A 350 U.I. DE L-ASPARAGINASA, aprobada por Certificado Nº 51.758.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

S
FM



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5399**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 119 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ONCASPAR / PEG-ASPARAGINASA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE; 5 ml DE SOLUCION INYECTABLE CONTIENEN PEGASPARGASA EQUIVALENTE A 350 U.I. DE L-ASPARAGINASA, aprobada por Certificado Nº 51.758 y Disposición Nº 6174/04, propiedad de la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., representante en el país de MEDAC GMBH, cuyos textos constan de fojas 3 a 35.

5

FA



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5399

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6174/04 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 13, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.758 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010443-11-7

DISPOSICION Nº

5399

nc

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **5399** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.758 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., representante en el país de MEDAC GMBH, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ONCASPAR / PEG-ASPARAGINASA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE; 5 ml DE SOLUCION INYECTABLE CONTIENEN PEGASPARGASA EQUIVALENTE A 350 U.I. DE L-ASPARAGINASA.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6174/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010718-04-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2307/08.-	Prospectos de fs. 3 a 35, corresponde desglosar de fs. 3 a 13.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., representante en el país de MEDAC GMBH, Titular del Certificado de Autorización N° 51.758 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **02 AGO 2011**

Expediente N° 1-0047-0000-010443-11-7

DISPOSICIÓN N°

nc

5399


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



5399



PROYECTO DE PROSPECTO

ONCASPAR® **PEG-ASPARAGINASA** Solución Inyectable.

Venta Bajo Receta Archivada.
Industria Norteamericana.

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Peg-asparaginasa equivalente a 3750 U.I. de L-asparaginasa.

(Una U. I. de L-asparaginasa está determinada como la cantidad de enzima requerida para liberar 1 μ mol de amoníaco por minuto a un pH de 7,3 y una temperatura de 37°C).

Excipientes: fosfato de sodio monobásico 6,00 mg; fosfato de sodio dibásico 27,90 mg; cloruro de sodio 42,50 mg; agua para inyectable c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Antineoplásico.

INDICACIONES

ONCASPAR® está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos y adultos, con leucemia linfoblástica aguda (LLA) como componente de un régimen de poliquimioterapia.

ONCASPAR® está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos, para el tratamiento de pacientes con LLA, pediátricos y adultos, con hipersensibilidad conocida a la L-asparaginasa "nativa".

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

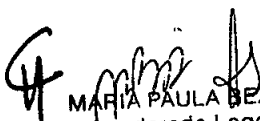
ONCASPAR® es una versión modificada de la enzima L-asparaginasa. La L-asparaginasa utilizada en la producción de ONCASPAR® es obtenida de Escherichia coli. La L-asparaginasa se conjuga en forma covalente con unidades de monometoxipolietilenglicol (PEG), dando como resultado PEG-L-asparaginasa.

La L-asparaginasa es una enzima que hidroliza al aminoácido asparagina, produciendo depleción del mismo.

En muchos pacientes con leucemia aguda, especialmente LLA, las células malignas dependen de una fuente exógena de L-asparagina para sobrevivir. Las células normales, en contraste, son capaces de sintetizar la L-asparagina y se encuentran menos afectadas por su rápida depleción durante el tratamiento con la enzima L-asparaginasa.

FARMACOCINÉTICA

Los datos farmacocinéticos provienen de ensayos enzimáticos que se utilizaron para medir la actividad de la asparaginasa. Se estudió en 34 pacientes con LLA recién diagnosticada luego de la administración intramuscular de 2500 UI/m² de ONCASPAR®. La vida media de eliminación de ONCASPAR® fue aproximadamente de 5,8 días durante la fase de inducción. Se observaron vidas medias de eliminación similares en la fase de intensificación posterior 1 y 2. Se han observado concentraciones mayores a 0,1 UI/ml en más del 90% de los pacientes tratados con ONCASPAR® durante la fase de inducción e intensificación posterior 1 y 2, por aproximadamente 20 días.


MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

En 3 estudios farmacocinéticos se utilizaron 37 pacientes con recaída de LLA y se les administró 2500 UI/m² de ONCASPAR® cada dos semanas en forma intramuscular. La vida media de eliminación de ONCASPAR® fue de 3,2 +/- 1,8 días en 9 pacientes con hipersensibilidad previa a la L-asparaginasa y 5,7 +/- 3,2 días en 28 pacientes no hipersensibles. El área bajo la curva fue de 9,5 +/- 4,0 UI/ml/día en pacientes con hipersensibilidad previa a la L-asparaginasa y 9,8 +/- 6,0 UI/ml/día en pacientes no hipersensibles.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de ONCASPAR®, en combinación con otros agentes quimioterápicos, es de 2500 U.I. (equivalente a 3,3 ml de ONCASPAR®)/m² de superficie corporal cada 2 semanas.

En niños con una superficie corporal ≥ 0.6 m² debería suministrárseles 2500 I.U. (equivalente a 3.3 ml de ONCASPAR®)/m² de superficie corporal cada 2 semanas.

En niños con una superficie corporal $< 0,6$ m² debería suministrarse 82,5 U.I. (equivalente a 0,1 ml)/kg peso corporal cada 2 semanas.

ONCASPAR® puede administrarse de manera intravenosa o intramuscular.

La vía de administración preferida es la inyección intramuscular, dado que la frecuencia de toxicidad hepática, la coagulopatía, las molestias gastrointestinales y el deterioro renal son menores en comparación con la inyección intravenosa.

Administración intravenosa: ONCASPAR® se debe administrar durante un período de 1 a 2 horas en 100 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% o en una solución de dextrosa 5%, en la infusión que esté en curso.

Administración intramuscular: el volumen inyectado no debería exceder los 2 ml en niños y los 3 ml en adultos. Si se suministrara más de 2 ml, la dosis deberá dividirse entre otros sitios de inyección.

Se recomienda que Oncaspar® sea utilizado en esquemas combinados sólo por indicación de médicos que se encuentren familiarizados con los efectos y riesgos del respectivo esquema.

La administración de ONCASPAR® como agente único para inducción debe realizarse sólo en casos excepcionales, por ejemplo, cuando la terapia de combinación con drogas quimioterápicas como: vincristina, metotrexato, citarabina, daunorrubicina o doxorubicina esté contraindicada debido a su toxicidad o a otros factores específicos del paciente o en pacientes refractarios a la terapia. Cuando ONCASPAR® se utiliza como único agente de inducción la dosis recomendada también es de 2500 UI/m² cada 2 semanas.

ONCASPAR® puede ser empleado también durante otras etapas de la terapia posteriores a las fases de inducción y re-inducción tardía.

CONTRAINDICACIONES

- Reacción alérgica previa con ONCASPAR®.
- Trombosis seria previa con terapia con L-asparaginasa.
- Pacientes con pancreatitis o historia previa de pancreatitis. Pancreatitis previa con terapia con L-asparaginasa.
- Eventos hemorrágicos serios previos con terapia con L-asparaginasa.

ADVERTENCIAS

En vista de lo impredecible de las reacciones adversas, Oncaspar® sólo debe ser administrado por una persona que tenga experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Las reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar®, como por ejemplo, anafilaxia con riesgo de muerte, pueden ocurrir durante la terapia, particularmente en pacientes con hipersensibilidad conocida a otras formas de la L-asparaginasa. Como medida



precautoria de rutina, se deberá monitorear al paciente durante una hora post-administración de Oncaspar[®], teniendo disponible un equipo de resucitación y otros medios requeridos listos para el tratamiento de la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, etc.).

Los pacientes que reciben Oncaspar[®] poseen un mayor riesgo de presentar alteraciones hemorrágicas, especialmente si se utilizan al mismo tiempo otros medicamentos con propiedades inhibitoras de la coagulación, tales como el ácido acetilsalicílico, y los anti-inflamatorios no esteroides (ver Interacciones).

Oncaspar[®] puede tener actividad inmunosupresora. Por lo tanto, existe la posibilidad de que el uso de este medicamento pueda volver a los pacientes vulnerables a infecciones.

Luego de una terapia combinada con Oncaspar[®], puede aparecer toxicidad hepática severa y toxicidad del sistema nervioso central.

Debe prestarse atención cuando se administra Oncaspar[®] en combinación con otras drogas hepatotóxicas, particularmente en el caso de preexistir una disfunción hepática. Se le debe informar al paciente sobre las posibles reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar[®], incluyendo la anafilaxia inmediata. Los pacientes que reciben Oncaspar[®] poseen un mayor riesgo de alteraciones hemorrágicas. Se les debe explicar a los pacientes que Oncaspar[®] no debe ser utilizado concomitantemente con otros medicamentos con propiedades anticoagulantes.

PRECAUCIONES

No debe administrarse ONCASPAR[®] si ha sido congelado, almacenado a temperatura ambiente por más de 48 hs o agitado vigorosamente.

Antes de administrarse debe realizarse una inspección visual para excluir la presencia de turbidez o precipitado. En el caso de detectarse alguna de dichas situaciones debe descartarse el vial.

Esta droga puede causar irritación por contacto. Por tal motivo, la solución debe ser manipulada y administrada con particular cuidado. Se deben evitar la inhalación del vapor y el contacto con la piel y mucosa, particularmente con los ojos. En caso de contacto, la zona deberá ser lavada con gran cantidad de agua durante por lo menos 15 minutos.

Pruebas de laboratorio

La disminución de células cancerígenas (linfoblastos) en sangre es generalmente muy marcada en los primeros días luego del comienzo de la terapia. Esto puede estar acompañado por un marcado aumento del ácido úrico plasmático. Esto puede desarrollar nefropatía por ácido úrico. Para chequear los efectos terapéuticos, las concentraciones de células sanguíneas, tanto de sangre periférica y la médula ósea del paciente, deberán ser monitoreadas regularmente.

Frecuentemente se deberían realizar mediciones de la amilasa sérica, a fin de identificar signos tempranos de inflamación del páncreas. Si ocurre inflamación del páncreas, el tratamiento debe ser suspendido.

Los niveles de azúcar en sangre y orina deberían ser monitoreados por posibles incrementos durante el tratamiento con ONCASPAR[®].

Los pacientes deberán ser monitoreados por posibles disfunciones hepáticas si ONCASPAR[®] se utiliza asociado a una quimioterapia hepatotóxica.

ONCASPAR[®] puede afectar a algunas proteínas séricas. Por esta razón, el fibrinógeno, el Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT) deberían ser medidos regularmente. Dado que la albúmina sérica es importante en el transporte de algunas drogas, el nivel de la misma debe ser monitoreado especialmente cuando se utiliza terapia combinada.

Interacciones con otros medicamentos



La disminución de las proteínas plasmáticas debida a ONCASPAR® puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que están unidos a proteínas.

Debido a la inhibición de la síntesis proteica y de la división celular causada por ONCASPAR®, el mecanismo de acción de otras drogas puede verse afectado, por ejemplo, el metotrexato que requiere de la división celular para su efecto.

ONCASPAR® puede alterar la desintoxicación enzimática de otros medicamentos, especialmente en el hígado.

El uso de ONCASPAR® puede provocar fluctuaciones de los factores de coagulación. Esto puede incrementar la predisposición a hemorragia y/o trombosis. Debe tenerse especial cuidado cuando se administran simultáneamente anticoagulantes como la heparina, warfarina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o drogas antiinflamatorias no esteroides.

La administración de vincristina y peg-asparaginasa en forma simultánea puede incrementar la toxicidad y el riesgo de reacciones anafilácticas.

Cuando prednisona y peg-asparaginasa son administradas al mismo tiempo, los cambios en los parámetros de la coagulación (como por ejemplo, la disminución del fibrinógeno y de la ATIII) pueden ser mayores.

El metotrexato y la citarabina pueden interferir de modo diferente: si esas drogas son administradas previamente, pueden incrementar el efecto de la peg-asparaginasa sinérgicamente. Si las mencionadas drogas son administradas subsecuentemente, el efecto de la peg-asparaginasa puede ser disminuido.

La peg-asparaginasa puede incrementar la toxicidad de otros medicamentos al influenciar la función hepática.

La inmunización simultánea con vacunas a virus vivo incrementa el riesgo de infecciones severas debido a la situación general, considerando la enfermedad de base y el hecho de que usualmente la quimioterapia consiste en una combinación de drogas. La inmunización con vacunas a virus vivos no debería llevarse a cabo hasta por lo menos 3 meses después de que sea completado el tratamiento antileucémico.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo término de carcinogénesis o estudios de los efectos en la fertilidad en animales con Oncaspar®. El mismo no demostró ser mutagénico en el test Ames usando cepas *Salmonella typhimurium*

Embarazo

Categoría C.

No se cuenta con estudios de reproducción en animales con Oncaspar®. Por lo tanto, se desconoce si en mujeres embarazadas Oncaspar® puede causar daños en el feto o si puede afectar la capacidad reproductiva. Sin embargo, los estudios en animales con el ingrediente activo asparaginasa conducen a malformaciones y efectos embriofetales. Por lo tanto, Oncaspar® no debe utilizarse durante el embarazo.

Se debe usar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento.

Lactancia

No se sabe si ONCASPAR® pasa a la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y que existe un riesgo elevado de reacciones adversas severas con ONCASPAR® para el lactante, se debe decidir entre discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

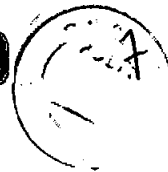
Empleo en pediatría

La seguridad de ONCASPAR® en niños fue estudiada en ensayos clínicos.

Empleo en ancianos

Los estudios clínicos con ONCASPAR® no incluyeron un número suficiente de personas mayores de 65 años.

Conducir automóviles y manejar máquinas



Aún cuando se lo utilice correctamente, este medicamento tiene la capacidad de provocar ciertas reacciones (somnolencia, fatiga y confusión) que afectan la habilidad para conducir un automóvil u operar una máquina. Esto se potencia cuando se lo combina con alcohol.

EFFECTOS ADVERSOS

Además de las reacciones inmunológicas por la administración de una proteína extraña, la terapia con peg-asparaginasa puede producir disturbios en los sistemas de órganos que exhiben altos niveles de síntesis proteica (particularmente hígado y páncreas). Dado que peg-asparaginasa es utilizado principalmente como terapia de combinación, a menudo es muy difícil distinguir estos efectos adversos de los de otros medicamentos.

La variedad de los efectos adversos de peg-asparaginasa coincide ampliamente con los de L-asparaginasa. Por lo tanto, por razones de seguridad, se incluyen también efectos adversos que ocurren combinados con el uso de L-asparaginasa pero hasta la fecha no se han observado con peg-asparaginasa.

Frecuencia

Muy común ($\geq 1/10$)

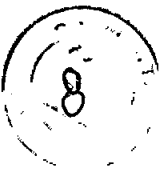
Común ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Rara ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Muy rara ($< 1/10000$)

SISTEMA-ÓRGANO	FRECUENCIA Y SÍNTOMAS
Investigaciones	Común Aumento de la amilasa sanguínea.
Alteraciones del sistema linfático y sanguíneo	Común Mielosupresión leve a moderada de las tres líneas celulares. Defectos en la coagulación debido al deterioro de la síntesis proteica: hemorragia, coagulación intravascular diseminada o trombosis; con manifestaciones cerebrales: apoplejía, convulsiones, cefaleas o pérdida de la conciencia. Muy rara Anemia hemolítica.
Alteraciones del sistema nervioso	Común Disfunción del SNC en forma de agitación, depresión, alucinaciones, confusión y somnolencia (leve deterioro de la conciencia); cambios en el EEG (reducción de la actividad de la onda alfa, aumento de la actividad de las ondas theta y delta), posiblemente debido a hiperamonemia. Rara Convulsiones y severo deterioro de la conciencia, que puede incluir coma. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.



	Muy rara Leve temblor de dedos.
Alteraciones gastrointestinales	Muy común Síntomas gastrointestinales de leves a moderados como: pérdida del apetito, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso. Común Pancreatitis aguda, alteraciones de la función exócrina del páncreas con diarrea. Poco común Parotiditis. Rara Pancreatitis hemorrágica o necrosante. Muy rara Pseudoquistes de páncreas, pancreatitis letal, pancreatitis con parotiditis aguda.
Alteraciones renales	Rara Falla renal aguda
Alteraciones de tejido subcutáneo y piel	Común Reacciones alérgicas cutáneas. Muy rara Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
Alteraciones endócrinas	Común Alteraciones de la función endócrina pancreática con cetoacidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar. Muy rara Hipotiroidismo secundario transitorio, disminución de la globulina transportadora de tiroxina, hipoparatiroidismo.
Alteraciones del metabolismo y nutrición	Muy común Cambios en los valores de lípidos sanguíneos (ej. aumento o disminución del colesterol, aumento de triglicéridos, aumento de la fracción de VLDL y disminución de LDL, aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa), en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos, aumento de la urea plasmática debido a desbalance metabólico prerenal. Poco común Aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico (hiperuricemia), hiperamonemia.
Infecciones e infestaciones	Desconocido Infecciones
Alteraciones generales y del sitio de administración	Muy común Dolor en el sitio de inyección, edema. Común Aumento de la temperatura corporal, dolor (dolor de espalda, dolor de



	articulaciones, dolor abdominal) Rara Hiperpirexia que pone en riesgo la vida.
Alteraciones del sistema inmune	Común Reacciones alérgicas (eritema local, urticaria, prurito, angioedema, pirexia, mialgia, disnea), broncoespasmo, taquicardia, disminución de la presión sanguínea hasta llegar a shock anafiláctico.
Alteraciones hepato-biliares	Muy común Cambios en los parámetros hepáticos (fosfatasa alcalina, transaminasas séricas, LDH y bilirubina sérica), hígado graso, hipoalbuminemia que puede causar edema. Rara Colestasis, ictericia, necrosis hepatocelular y falla hepática con resultados potencialmente fatales.

Alteraciones del sistema linfático y sanguíneo

Peg-asparaginasa puede causar mielosupresión leve a moderada, y puede afectar las tres líneas celulares. Usualmente no hay consecuencias terapéuticas. Se han observado casos aislados de anemia hemolítica en relación con peg-asparaginasa.

Como resultado del deterioro de la síntesis de proteínas, pueden producirse anomalías en la coagulación, manifestada a través de cuadros de hemorragia, coagulación intravascular diseminada (CID) o trombosis; el riesgo de trombosis parece predominar a medida que aumenta el tiempo luego de terminar la terapia. Sin embargo, el tratamiento simultáneo con otros medicamentos mielosupresores, además de peg-asparaginasa o la enfermedad de base misma, pueden ser la causa de estas efectos colaterales.

Aproximadamente la mitad de los casos de hemorragia severa y trombosis afectan al sistema venoso cerebral y pueden, por ejemplo causar ataque de apoplejía, convulsiones, cefaleas o pérdida de la conciencia.

En el estudio clínico ALL-BFM 95, se describió un aumento de riesgo de trombosis en niños que presentaron mutaciones del factor V, resistencia a la proteína C activada o disminución de los niveles séricos de la proteína S, antitrombina III o proteína C con la asparaginasa nativa. En estos pacientes, el uso de catéteres venosos centrales deberá evitarse cuando sea posible, ya que esto puede aumentar aún más el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Como parte de la terapia de inducción de LLA, de ser posible, deberá establecerse el acceso venoso central sólo cuando se haya completado el tratamiento con peg-asparaginasa.

Las anomalías en la coagulación y fibrinólisis puede detectarse a través de análisis de sangre, por ejemplo, disminución de: fibrinógeno, factor IX, factor XI, antitrombina III, proteína C y plasminógeno, y también aumento de: factor von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno 1, fragmentos 1+2 de la protombina y productos de degradación del fibrinógeno (dímeros D).

La trombocitopenia o sepsis aumentan el riesgo de hemorragia.

Es necesario un monitoreo regular del perfil de coagulación sanguínea. El fibrinógeno puede considerarse como un parámetro del sistema pro- y anticoagulante. Si hubiera una marcada disminución del fibrinógeno o la ATIII, la sustitución seleccionada



parecería posible. La ATIII se administra en forma de infusión, en una dosis de 100 menos el nivel actual en % x kg de peso corporal. El fibrinógeno se administra como plasma fresco congelado en dosis de 10 - 15 ml/kg de peso corporal.

Alteraciones del Sistema Nervioso Central

Peg-asparaginasa puede causar disfunción en el SNC que comúnmente se manifiesta en forma de agitación, depresión, alucinación, confusión y somnolencia (moderado deterioro de la conciencia) y rara vez en forma de convulsiones y severo deterioro de la conciencia, inclusive coma. Pueden producirse cambios en el EEG que aparecen como una disminución en la actividad de la onda alfa y un aumento en la actividad de las ondas theta y delta.

Debe excluirse la hiperamonemia como una posible causa.

En casos muy aislados se describieron leves temblores de dedos.

En casos raros puede producirse el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Éste se caracteriza por imágenes de resonancia magnética de lesiones/edemas reversibles (desde unos pocos días hasta meses), principalmente en la parte posterior del cerebro. Los síntomas del SLPR esencialmente incluyen presión sanguínea elevada, convulsiones, cefaleas, cambios en el estado mental y deterioro agudo de la visión (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima).

Se informó sobre pacientes que desarrollaron el SLRP con un régimen de terapia combinada que incluía peg-asparaginasa. En estos casos, no es fácil de definir si peg-asparaginasa, la medicación concomitante o las enfermedades de base causaron el SLRP.

El SLRP es tratado sintomáticamente. Las medidas primarias en estos casos son la terapia antihipertensiva y el tratamiento de las convulsiones con drogas antiepilépticas. También se recomienda la discontinuidad o la reducción de la dosis de los medicamentos inmunosupresores.

Alteraciones gastrointestinales

Alrededor de la mitad de los pacientes desarrolló reacciones gastrointestinales leves a moderadas tales como pérdida del apetito, náusea, vómito, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso. Comúnmente puede producirse pancreatitis aguda. Hubo informes aislados sobre la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento). Por lo tanto, se deberían realizar investigaciones apropiadas hasta cuatro meses luego de terminada la terapia con peg-asparaginasa. Dado que se desconoce la patogénesis precisa, sólo se pueden recomendar medidas de soporte. Rara vez puede producirse pancreatitis necrosante o hemorrágica. Se describió un caso de pancreatitis con parotiditis aguda simultánea con el tratamiento de asparaginasa. Se han informado casos simples de pancreatitis necrosante o hemorrágica con resultados fatales.

Existen dos casos en la literatura de parotiditis no relacionada con la pancreatitis. Después de que se finalizó la administración de L-asparaginasa, éstos se resolvieron en unos días. En un estudio clínico realizado por Chan et al. (2002), cuatro niños desarrollaron parotiditis luego del tratamiento utilizando protocolos terapéuticos que contenían asparaginasa.

Alteraciones en la función pancreática exógena puede finalizar en diarrea. La amilasa plasmática puede aumentar durante e incluso después de terminar el tratamiento con peg-asparaginasa. En estos casos, el tratamiento con peg-asparaginasa deberá interrumpirse.



Alteraciones renales

En raros casos, se puede desarrollar insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con regímenes que contienen peg-asparaginasa. En estos casos, no queda claro si la causa es peg-asparaginasa, los medicamentos concomitantes o la enfermedad de base.

Alteraciones del tejido subcutáneo y piel

Se pueden manifestar reacciones alérgicas en piel. Se ha informado un caso de necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) relacionada con asparaginasa.

Alteraciones endócrinas

Comúnmente se observan alteraciones en la función pancreática endócrina y se expresa principalmente como metabolismo anormal de la glucosa. Se han descrito cetoacidosis diabética e hiperglucemia hiperosmolar que generalmente responden a la administración de insulina exógena. Por un lado, se sugiere que la posible causa es la reducción de la síntesis de insulina como resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas causada por la peg-asparaginasa, y por otro lado, es la alteración de la secreción de insulina o la reducción en el número de receptores de insulina.

Los factores de riesgos de hiperglucemia son: edad > 10 años, obesidad y síndrome de Down. Por ese motivo, se indica que se realicen monitoreos regulares de azúcar en sangre y en orina durante el tratamiento con peg-asparaginasa.

Se han reportado casos aislados de hipotiroidismo secundario transitorio y disminución de la globulina transportadora de tiroxina luego del uso de asparaginasa. También se ha informado hipoparatiroidismo.

Alteraciones del metabolismo y nutrición

Se han observado cambios en los valores de los lípidos plasmáticos (por ejemplo, aumento o disminución del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la fracción de VLDL, disminución del LDL y aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa), en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos y sin necesidad de un cambio en el tratamiento. Los cambios también podrían asociarse a la administración simultánea de esteroides.

Se sugieren mediciones frecuentes de los valores de lípidos si los mismos se encuentran elevados en gran medida (por ejemplo, triglicéridos >2000 mg/dl), debido al riesgo aumentado de pancreatitis.

Generalmente ocurre aumento de la urea plasmática, es independiente de la dosis y casi siempre un signo de desequilibrio metabólico pre-renal.

Puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico (hiperuricemia) e hiperamonemia.

Infecciones

Las infecciones pueden ocurrir durante el tratamiento con regímenes que contienen peg-asparaginasa. No puede determinarse si éstas son causadas por la peg-asparaginasa, la enfermedad de base o medicamentos concomitantes.

Alteraciones generales y locales del sitio de administración

Dos a cinco horas luego de la inyección puede haber un aumento de la temperatura corporal que usualmente disminuye espontáneamente. Comúnmente se ha observado dolor (dolor en las articulaciones, dolor de espalda y dolor abdominal) relacionado con las reacciones alérgicas y la pancreatitis. Rara vez se observó temperatura alta con riesgo de vida (hiperpirexia).

Alteraciones en el sistema inmune

Se pueden producir anticuerpos específicos contra la proteína extraña peg-asparaginasa, que pocas veces pueden conducir a reacciones alérgicas clínicas y que son capaces de inactivar la peg-asparaginasa.

Luego de administración de peg-asparaginasa, comúnmente se observan reacciones alérgicas que se pueden manifestar como eritema local, urticaria, prurito, angioedema, dolor en el sitio de la inyección, pirexia, mialgia, disnea, bronco espasmo, taquicardia, disminución de la presión sanguínea hasta llegar al shock anafiláctico.

La probabilidad de aparición de reacciones alérgicas aumenta con el número de dosis administradas, pero en casos aislados, las reacciones alérgicas pueden ocurrir aún con la primera inyección de peg-asparaginasa.

En algunos pacientes, los anticuerpos neutralizantes de peg-asparaginasa pueden aparecer sin síntomas clínicos de hipersensibilidad. Sin embargo, estos anticuerpos pueden llevar a una inactivación más o menos rápida y se asocian a la eliminación acelerada de peg-asparaginasa ("inactivación silenciosa"). Por lo tanto, se recomienda la medición de los niveles de asparaginasa (ver detalles en Boos, J. et al.; Eur.J. Cancer 32^a: 1544-50 (1996)) o en forma alternativa la información del producto en el medac Asparaginasa Activity Test (MAAT)).

Las pruebas intra-cutáneas previas no excluyen las reacciones anafilácticas.

En caso de ocurrir síntomas alérgicos, la medicación debe suspenderse inmediatamente. Dependiendo de la severidad de los síntomas, como contramedida se indica la administración de antihistamínicos, esteroides y medicación estabilizante de la circulación.

Problemas hepatobiliares

Las alteraciones de los parámetros hepáticos son muy comunes. Se han observado comúnmente aumentos no dependientes de la dosis de: fosfatasa alcalina, transaminasas séricas, LDH y bilirrubina sérica.

Muy frecuentemente puede observarse hígado graso. Se han reportado, rara vez, casos de colestasis, ictericia, necrosis celular hepática e insuficiencia hepática con resultados fatales.

El deterioro de la síntesis proteica puede llevar a una disminución de las proteínas séricas. Durante el tratamiento existe una disminución no dependiente de la dosis de la albúmina sérica en la mayoría de los pacientes. Las fracciones α_2 y β parecen estar afectadas la mayoría de las veces, mientras que la fracción α_1 permanece sin cambio.

Debido a que los niveles séricos de albúmina son importantes para la unión y transporte de ciertos medicamentos, deberían monitorearse los niveles de albúmina sérica, especialmente si se utilizan terapias combinadas. Puede producirse edema como resultado de la hipoalbuminemia.

Se han observado cambios en los valores de los lípidos plasmáticos (por ejemplo, aumento o disminución del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la fracción de VLDL, disminución del LDL y aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa), en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos y sin necesidad de un cambio en el tratamiento. Los cambios también podrían asociarse a la administración simultánea de glucocorticoides.



Se sugieren mediciones frecuentes de los valores de lípidos si los mismos se encuentran elevados en gran medida (por ejemplo, triglicéridos >2000 mg/dl), debido al riesgo aumentado de pancreatitis.

SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto con relevancia clínica. En caso de reacciones anafilácticas, se debe iniciar un tratamiento inmediato con epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos y antihistamínicos.

Hasta el momento, solamente existe evidencia de sobredosis en 3 pacientes que recibieron 10.000 I.U. de ONCASPAR®/m² de como infusión intravenosa. Un paciente desarrolló un leve incremento de las enzimas hepáticas; el segundo paciente desarrolló un rash después de 10 minutos de comenzada la aplicación, que fue controlado suministrándole un antihistamínico y disminuyendo la velocidad de infusión. El tercer paciente no mostró reacciones adversas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

CONSERVAR ENTRE 2°C y 8°C - NO CONGELAR - NO AGITAR.

No utilizar si la solución está turbia, si presenta precipitado, o si ha sido almacenada por más de 48 hs. a temperatura ambiente.

Desechar el resto de medicamento no utilizado.

PRESENTACIÓN

1 vial con 5ml de solución inyectable.

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.758

Elaborado por:
Enzon Pharmaceuticals, Inc.
300 Corporate Court- South Plainfield
New Jersey 07080
EEUU

Importado y comercializado por:
Laboratorios FILAXIS S.A., Panamá 2121. Martínez. Pcia. de Buenos Aires.
Directora Técnica: Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Fecha de última revisión: