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

DISPOSICIÓN Nº 0605

BUENOS AIRES, 25 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015029-10-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones EUSA PHARMA SAS (FRANCIA), representada por BIOPROFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

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

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

DISPOSICIÓN Nº 0605

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ERWINASE y nombre/s genérico/s CRISANTASPASA ERWINIA L-ASPARAGINASA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por BIOPROFARMA S.A., representante de EUSA PHARMA SAS, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-015029-10-8

DISPOSICIÓN Nº: 0605

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0605

Nombre comercial: ERWINASE.

Nombre/s genérico/s: CRISANTASPASA ERWINIA L-ASPARAGINASA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Health Protection Agency Centre for Emergency Preparedness and Response.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Porton Down, Salisbury Wiltshire, SP4 0JG , REINO UNIDO.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: TERRADA 1270 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYECTABLE.

Nombre Comercial: ERWINASE.

Clasificación ATC: L01XX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA SER USADO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. TAMBIÉN ESTÁ INDICADA EN OTRAS SITUACIONES CLÍNICAS DONDE EXISTE UNA DEPLECION DE ASPARAGINASA. AQUELLOS PACIENTES QUE RECIBIENDO TRATAMIENTO CON L-ASPARAGINASA DERIVADA DE ESCHERICHIA COLI, DESARROLLARON REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A DICHA ENZIMA, PUEDEN CONTINUAR EL TRATAMIENTO CON ERWINASE YA QUE ESTA ENZIMA TIENE UN PERFIL INMUNOLÓGICO DIFERENTE.

Concentración/es: 10000 UI de CRISANTASPASA ERWINIA L- ASPARAGINASA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRISANTASPASA ERWINIA L- ASPARAGINASA 10000 UI.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 0.5 MG, GLUCOSA MONOHIDRATO 5,0 MG.

Origen del producto: Biológico.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BIOLÓGICO, DERIVADO DE LA ERWINIA CHRYSANTHEMI.

Vía/s de administración: IV/IM/SC.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO.

Presentación: POR 1 Y 5 FRASCO-AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 Y 5 FRASCO-AMPOLLA.

Período de vida Útil: 36 meses.

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

Forma de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL REFRIGERADO A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 0605

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0605

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015029-10-8

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0605, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por BIOPROFARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ERWINASE.

Nombre/s genérico/s: CRISANTASPASA ERWINIA L-ASPARAGINASA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Health Protection Agency Centre for Emergency Preparedness and Response.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Porton Down, Salisbury Wiltshire, SP4 0JG , REINO UNIDO.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: TERRADA 1270 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYECTABLE.

Nombre Comercial: ERWINASE.

Clasificación ATC: L01XX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA SER USADO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. TAMBIÉN ESTÁ INDICADA EN OTRAS SITUACIONES CLÍNICAS DONDE EXISTE UNA DEPLECION DE ASPARAGINASA. AQUELLOS PACIENTES QUE RECIBIENDO TRATAMIENTO CON L-ASPARAGINASA DERIVADA DE ESCHERICHIA COLI, DESARROLLARON REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A DICHA ENZIMA, PUEDEN CONTINUAR EL TRATAMIENTO CON ERWINASE YA QUE ESTA ENZIMA TIENE UN PERFIL INMUNOLÓGICO DIFERENTE.

Concentración/es: 10000 UI de CRISANTASPASA ERWINIA L- ASPARAGINASA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRISANTASPASA ERWINIA L- ASPARAGINASA 10000 UI.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 0.5 MG, GLUCOSA MONOHIDRATO 5,0 MG.

Origen del producto: Biológico.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BIOLÓGICO, DERIVADO DE LA ERWINIA CHRYSANTHEMI.

Vía/s de administración: IV/IM/SC.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO.

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

Presentación: POR 1 Y 5 FRASCO-AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 Y 5 FRASCO-AMPOLLA.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL REFRIGERADO A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a BIOPROFARMA S.A. representante de la firma EUSA PHARMA SAS (FRANCIA) el Certificado Nº 56067, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 25 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0605

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

0605

PROYECTO DE RÓTULO

ERWINASE®

CRISANTASPASA

ERWINIA L– ASPARAGINASA

Polvo liofilizado para solución inyectable

Condición de Venta: Bajo Receta Archivada

Industria Inglesa

Contenido por unidad de Venta: 5 frascos ampolla. (#)

COMPOSICIÓN

Crisantaspasa Erwinia L – asparaginasa (Asparaginasa derivada de *Erwinia chrysanthemi*) 10.000 Unidades / frasco ampolla.

Excipientes: Gucosa (Dextrosa) monohidrato 5,0 mg; Cloruro de sodio 0,5 mg.

Lote: **Vencimiento:**

Consérvese en su envase original refrigerado a temperatura entre +2°C y +8°C.

Posología y Administración: ver prospecto adjunto.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Health Protection Agency. Centre for Emergency Preparedness and Response, Porton Down, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JG, Reino Unido.

Importado y Comercializado por **BIOPROFARMA S.A.**

Bajo licencia de EUSA Pharma SAS. Francia.

Terrada 1270 (C1416ARD)

"Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

0605

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica:

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: Los envases conteniendo 1 frasco ampolla llevarán el mismo texto (#)

"Bioprofarma S.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

PROYECTO DE PROSPECTO

ERWINASE®
CRISANTASPASA
ERWINIA L– ASPARAGINASA

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Inglesa

COMPOSICIÓN

Crisantaspasa Erwinia L – asparaginasa (Asparaginasa derivada de *Erwinia chrysanthemi*) 10.000 Unidades / frasco ampolla.
Excipientes: Glucosa (Dextrosa) monohidrato 5,0 mg; Cloruro de sodio 0,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico
Código ATC L01XX02

INDICACIONES

Erwinase® está indicado para ser usado en combinación con otros agentes anti neoplásicos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. También está indicado en otras situaciones clínicas, donde la depleción de asparagina podría tener un efecto terapéutico beneficioso. Aquellos pacientes que recibiendo tratamiento con L – asparaginasa derivada de *Escherichia coli*, desarrollaron reacciones de hipersensibilidad a dicha enzima, pueden continuar el tratamiento con **Erwinase®**, ya que ésta enzima tiene un perfil inmunológico diferente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Farmacocinética

La Erwinia L – asparaginasa alcanza el pico plasmático, en sangre, entre 1 y 2 horas, luego de su aplicación. La disminución de los niveles de la enzima sigue una cinética de primer orden, con una vida media de 7 a 13 horas.

"Bioproferma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

Farmacodinamia

La asparagina se encuentra incorporada en la mayoría de las proteínas y la síntesis de proteínas se detiene en su ausencia. Se inhibe la síntesis de ADN y ARN, dando como resultado, la detención de la proliferación celular. Las células neoplásicas asociadas con la Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mieloide Aguda y el Linfoma No-Hodgkin (especialmente de la forma linfoblástica) han perdido la actividad de la enzima asparagina sintetasa y son dependientes de la asparagina exógena.

La actividad antitumoral de la L-asparaginasa es el resultado de una sostenida disminución de la asparagina exógena. La L-asparaginasa cataliza la desaminación de la asparagina a ácido aspártico con la liberación de amonio. La reacción bioquímica puede ser descripta del modo siguiente:

$$\textit{Asparagina} \xrightarrow{\textit{Erwinia L-asparaginasa}} \textit{Aspartato} + NH_3$$

Se ha observado también que la L-asparaginasa, además de su actividad sobre la asparagina, tiene actividad glutaminasa significativa. Cataliza la desaminación de la glutamina a ácido glutámico, liberando amonio.

$$\textit{Glutamina} \xrightarrow{\textit{Erwinia L-asparaginasa}} \textit{Glutamato} + NH_3$$

La glutamina puede conducir a la síntesis alternativa de asparagina y por lo tanto la depleción de glutamina puede complementar la depleción de asparagina. Se desconoce aún, el potencial exacto de la actividad glutaminasa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

La solución de **Erwinase®**, puede administrarse por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Para todos los pacientes la dosis habitual es de 6.000 Unidades/m^2 (200 unidades / kg de peso corporal), tres veces por semana, durante tres semanas.

Esta dosificación puede aumentarse de acuerdo al protocolo.

Instrucciones de uso y manipulación

"Bioprofarma S.A
Marina P. de Heinrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

El contenido de cada frasco debe reconstituirse con 1 a 2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 0,9%. Agregue suavemente la solución salina sobre la pared del vidrio, no la vierta directamente en el polvo. Permita que el contenido se disuelva al mezclar suavemente o girando el frasco en posición vertical. Evite la formación de espuma por agitación excesiva y con fuerza.

La solución debe ser clara y sin partículas visibles. La excesiva agitación, puede formar algunas partículas o agregados de proteínas. Si esto ocurre la solución debe descartarse.

La solución deberá administrarse dentro de los 15 minutos de su reconstitución. Si la administración se demora más de 15 minutos extraer la solución preparada en una jeringa de polipropileno o de vidrio durante el periodo de demora. La solución deberá utilizarse dentro de las 8 horas de su preparación. **Erwinase®** no es un medicamento citotóxico (como p.ej. la vincristina o metotrexato) y no requiere que se tomen precauciones especiales como para manipular dichos agentes. Debe administrarse del mismo modo que otras enzimas terapéuticas tales como la hialuronidasa.

Cualquier resto de producto sin utilizar o material descartable deberá desecharse conforme a los requisitos locales.

CONTRAINDICACIONES

- Personas con reacciones alérgicas previas a la asparaginasa derivada de la Erwinia.
- Pacientes con episodios previos de pancreatitis, relacionada con la terapia con L-asparaginasa.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han reportado reacciones anafilácticas luego del uso de **Erwinase®**. Debería contarse, para el caso en que ocurriera durante su administración, con instalaciones necesarias para el manejo de una reacción anafiláctica.

Se recomienda tener precauciones especiales en caso de la reexposición a la L-asparaginasa después de algún intervalo de tiempo (p.ej. entre la inducción y consolidación) porque puede incrementarse el riesgo de una reacción anafiláctica.

Un cuidadoso monitoreo antes y durante la terapia es necesario:

"Bioprofarma S.A.
Verina P. de Hanrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

- Monitoreo de los niveles séricos de amilasa, lipasa y/o insulina para excluir hiperglucemia y pancreatitis severa. La hiperglucemia debería ser tratada con insulina, si fuera necesario.
- Análisis de coagulación de rutina deben practicarse antes de inicio del tratamiento. De detectarse una coagulopatía significativa, se debe suspender el tratamiento con L – asparaginasa, hasta que se resuelva la situación y luego continuar de acuerdo al protocolo.
- Durante el tratamiento, se deben solicitar análisis de función hepática.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

La L - asparaginasa no debe ser mezclada con otras drogas antes de su administración. El uso concurrente de L-asparaginasa y drogas hepatotóxicas puede alterar la función hepática y aumentar ciertos parámetros hepáticos (p.ej. aumento de la ASAT, ALAT, bilirrubina). La L-asparaginasa puede disminuir o abolir el efecto del metotrexato sobre las células malignas, ese efecto persiste hasta tanto los niveles de asparagina se encuentren disminuidos. No se debería usar el metotrexato con o seguidamente a la L-asparaginasa mientras los niveles de asparagina estén por debajo de lo normal.

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

La administración de vincristina concurrentemente con o inmediatamente antes del tratamiento con L-asparaginasa puede estar asociada con un aumento en la toxicidad y un mayor riesgo de anafilaxia.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la Fertilidad

Estudios de embriotoxicidad con Erwinia L-asparaginasa evidenciaron un potencial teratogénico en conejos. Además la experiencia preclínica con otras preparaciones de asparaginasa demostró un potencial teratogénico en ratas, ratones y conejos con dosis en intervalos terapéuticos.

Embarazo

"Bioprofarma S.A.
Marina P. de Heinrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

No hay registros de datos adecuados del uso de Crisantaspasa (Erwinia L-asparaginasa) en mujeres embarazadas. Existen informes limitados con la utilización de *E. coli* asparaginasa, en combinación con otros antineoplásicos durante el embarazo. Estos datos no aportan suficiente información. Por lo tanto, basados en efectos sobre el desarrollo embrional/fetal en estudios preclínicos, **Erwinase®** no debe utilizarse durante el embarazo al menos que el beneficio esperado supere el riesgo de su utilización.

Lactancia

No se conoce si la Crisantaspasa (Erwinia L-asparaginasa) se excreta por leche materna. La excreción de la misma no ha sido estudiada en animales. Debido al riesgo potencial que reacciones adversas serias puedan ocurrir en lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas espontáneamente y en la literatura, de pacientes tratados con L-asparaginasa como parte de su régimen de quimioterapia, están listados en la tabla debajo. Las reacciones adversas han sido categorizadas por sistema órgano, clase y frecuencia.

Las dos reacciones adversas mas frecuentes son:

- Hipersensibilidad, incluyendo urticaria, edema de laringe, broncoespasmo, hipotensión o incluso shock anafiláctico. En caso de una reacción de hipersensibilidad sistémica, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente.
- Anomalías en la coagulación (p.ej. trombosis) debido a la deficiencia en la síntesis de proteínas, es la segunda reacción adversa mas frecuente. Se han reportado episodios de trombosis de vasos sanguíneos periféricos, pulmonares o del sistema nervioso central, que en algunos casos han sido fatales o dejaron secuelas, cuya sintomatología depende del lugar de ubicación de la lesión. Otros factores de riesgo que contribuyen a las anomalías en la coagulación, incluyen la enfermedad en si misma, terapia concomitante con esteroides, y catéteres venosos centrales.

Desordenes pancreáticos: la pancreatitis aguda ocurre en < 10% de los casos. Existen reportes aislados de pseudoquistes hasta cuatro meses después del último tratamiento.

"Biopofarma S.A
Marina P. de Hanrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

Por tal motivo, se recomienda la realización de estudios (p.ej.: ecografía), luego del último tratamiento. En casos muy raros puede ocurrir pancreatitis hemorrágica o necrotizante, con consecuencias fatales. La L-asparaginasa puede afectar la función pancreática endocrina. La hiperglucemia es el efecto indeseable mas comúnmente reportado y es fácilmente controlado con la administración de insulina. Han sido comunicados casos aislados de cetoacidosis diabética.

Trastornos en los sistemas nervioso y cardiaco son a menudo secundarios a otros efectos adversos (p.ej. tromboembolismo) o sinérgicos a los efectos de otras drogas quimioterápicas (p.ej. aclaramiento retrasado de metotrexato). Las reacciones adversas son generalmente reversibles.

Definición de frecuencia: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a < 1/10); no común (≥ 1/1000 a < 1/100); rara (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy rara (< 1/ 10000). Cuando una estimación de la tasa de incidencia no es válida para un efecto adverso desde los datos disponibles, la frecuencia de ese efecto adverso se clasifica como "desconocida".

Los casos aislados reportados espontáneamente o desde la literatura han sido clasificados como "poco frecuentes" o "muy poco frecuentes".

Infecciones e Infestaciones	
Muy raras	Infecciones y sepsis con compromiso vital
Desórdenes en sangre y sistema linfático	
Muy común	Anormalidades de la coagulación, disminución de los valores de los factores de coagulación, antitrombina III, proteína C, proteína S y fibrinógeno[1]
Común	Anormalidades de la coagulación asociadas con sangrado o complicaciones trombóticas, hipofibrinogenemia, coagulopatía asintomática
Muy rara	Neutropenia, neutropenia febril y trombocitopenia
Desconocida	Hemorragia
Desórdenes del sistema inmune	
Común	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas sistémicas
No común	Anafilaxia
Desórdenes metabólicos y nutricionales	
Común	Aumento de la amilasa y lipasa
No común	Hiperlipemia[1] e hiperglucemia
Rara	Cetoacidosis diabética
No común	Hiperamonemia[3]
Desórdenes en el sistema nervioso central	
Común	Letargia, somnolencia, confusión, mareo, neurotoxicidad, convulsiones (gran mal, convulsiones parciales)[2], cefalea
Rara	Disfasia, disfagia, paresia y encefalopatía, depresión del SNC y coma
Desórdenes cardiacos	
Rara	Infarto de miocardio – secundario a otros eventos adversos (p. ej.

"Bioprofarma S.A.
María P. de Hanrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

	Trombosis, pancreatitis)
Desórdenes vasculares	
Común	Trombosis del SNC, periférica o pulmonar. Palidez
Desconocido	Hipertensión, flash[4] e hipotensión[4].
Desórdenes respiratorio, torácico y mediastinal	
Común	Disnea[4]
No común	Edema de laringe[4], paro respiratorio, hipoxia, rinitis y broncoespasmo[4]
Desórdenes sistema gastrointestinal	
Común	Diarrea y pancreatitis aguda
Muy rara	Pancreatitis necrotizante o hemorrágica
No común	Náuseas, vómitos y dolor abdominal
Desórdenes hepato – biliares	
Común	Aumento de los valores de bilirrubina, ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y colesterol, toxicidad hepática
Rara	Falla hepática
No común	Hepatomegalia, ictericia (colestásica), aumento en la retención de BSP
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	
Común	Rash, urticaria, prurito, eritema, edema facial y labios hinchados[4]
Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo	
Muy rara	Mialgias y artritis reactiva
Desconocida	Dolor en las extremidades
Desordenes generales	
Común	Pirexia, escalofríos, hinchazón de miembros inferiores, reacciones en el sitio de aplicación (inclusive dolor, eritema, púrpura e hinchazón en el sitio de aplicación), dolor generalizado.

[1] como consecuencia de la inhibición de la síntesis proteica

[2] convulsiones pueden estar asociadas con casos de trombosis o encefalopatía metabólica

[3] como consecuencia de un exceso en la producción de amonio inducida por la acción de la L – asparaginasa sobre la asparagina y glutamina endógena

[4] estos síntomas son comúnmente asociados con reacciones de hipersensibilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se recomiendan medidas específicas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 y 5 frascos ampolla liofilizados

"Bioprofarma S.A.
Marina P. de Hsarich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

El producto tiene un período de vida útil de 3 años desde la fecha de elaboración. Consérvese en su envase original refrigerado a temperatura entre +2°C y + 8°C.

Luego de la reconstitución del liofilizado de acuerdo con las instrucciones, la vida útil del producto es de 15 minutos en su envase original y de 8 horas en envases o jeringas de vidrio y/o polipropileno. Almacénese entre +2 °C y +8 °C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Health Protection Agency. Centre for Emergency Preparedness and Response , Porton Down, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JG, Reino Unido.

Importado y Comercializado por **BIOPROFARMA S.A.**

Bajo licencia de EUSA Pharma SAS, 3 Allée des Sequoias, 69760 Limonest, FRANCIA.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica:

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Prospecto aprobado por ANMAT Disp. N°

"Bioprofarma S.A.
Marina P. de Heinrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"