

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	L-ASPARAGINASA
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IM, IV.
Fortaleza:	5000 UI/vial y 10 000 UI/vial
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar con 5 000 ó 10 000 UI.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Thane, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-11-004-L01
Fecha de Inscripción:	17 de enero de 2011.
Composición:	
Cada vial de 5 000 ó 10 000 UI contiene:	
L-asparaginasa*	5 000 UI 10 000 UI
*Se adiciona un 15 % de exceso.	
Manitol	
Agua para inyección	
Nitrogeno	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

L-Asparaginasa está indicada en la terapia de Leucemia Linfoblástica aguda (LLA), leucemia granulocítica aguda, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Hodgkin, linfoma, melanoma. Actúa inhibiendo la multiplicación de las células del tumor anteriormente citado.

Tiene un buen efecto curativo sobre niños con LLA en el período de inducción y remisión, algunas veces también es usado en pacientes con tendencia a recrudescer después del alivio por medicación quimioterapéutica. Tiene período de remisión comparativamente más corto y fácilmente induce la farmacoresistencia cuando se usa solo, y por lo tanto es usada en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para mejorar el efecto terapéutico.

Contraindicaciones:

La L-Asparaginasa es contraindicada en pacientes con :

Reacciones anafilácticas previas al medicamento o quienes muestran reacción positiva en la prueba cutánea.

Depresión de la médula ósea, daño hepático, Pancreatitis o una historia de pancreatitis.

Herpes Zoster o varicela seria.

Vacuna de fiebre amarilla.

Precauciones:

La L-Asparaginasa puede raramente tener reacciones alérgicas cruzadas de origen *Escherichia coli* y de origen *Erwinia carotora*.

Se ha reportado que la L-Asparaginasa interfiere con la interpretación de pruebas de función de tiroides produciendo una reducción rápida y marcada en concentraciones de suero de globulina enlazada a tiroxina dentro de dos días después de la primera dosis. Las

concentraciones de suero de globulina enlazada a tiroxina regresaron al valor de pretratamiento dentro de cuatro semanas de la última dosis de L-Asparaginasa. La concentración de amoníaco de sangre y nitrógeno de la urea de sangre puede ascender por la descomposición de Asparagina. El azúcar en sangre, el ácido úrico en sangre y el ácido úrico en la orina pueden ascender. En las tres semanas iniciales de tratamiento, el tiempo parcial de tromboquinasa, trombinogeno y trombina pueden estar extendidos, el conteo de plaquetas puede elevarse. La concentración de fibrinógeno plasmático, antitrombina, proplasmina, albúmina sérica puede acortarse según la L-Asparaginasa inhibe la síntesis de proteínas plasmáticas. La anormalidad de la función del hígado indica síntomas de toxicidad del hígado y desorden. El calcio sérico puede disminuir.

Será usado cautelosamente en pacientes con diabetes; La gota o una historia de cálculo renal del urato; La infección o disfunción hepática; y los pacientes han recibido tratamiento con citotoxina de radioterapia.

Lo siguiente debería ser cuidadosamente monitoreado antes y durante el curso de la terapia : Los factores de coagulación de plasma, azúcar en sangre, amilasa en suero, ácido úrico en sangre, función del hígado, función renal, clasificación de la mancha de la médula, calcio en suero, función del sistema nervioso central.

Como L-Asparaginasa puede además inhibir el mecanismo inmune de pacientes y aumentar la multiplicación, la toxicidad, la reacción adversa de virus durante la inoculación, la inoculación del bacterina del virus en directo no debería ser recibida dentro de tres meses de tratamiento. Las personas que van a tomar bacterina de poliomielitis oralmente debería posponer el programa cuando están en contacto íntimo con los pacientes.

Pruebas de laboratorio: La caída en circular linfoblastos a menudo es muy marcada; Normal o por debajo de los conteos normales del leucocito es notado frecuentemente dentro la primera parte varios días después de iniciar terapia. Esto puede estar en compañía por una subida marcada en ácido úrico en suero. El desarrollo posible de nefropatía de ácido úrico debería ser tenido en mente. Las medidas preventivas Apropiadas deberían ser tomadas, por ejemplo Alopurinol, incrementa el fluido de entrada, alcalización de la orina. Como una guía para los efectos de terapia, el recuento de sangre periférico del paciente y médula ósea deberían ser monitoreados frecuentemente. Las determinaciones frecuentes de la amilasa en suero deberían ser obtenidas para detectar prueba temprana de pancreatitis. Si la pancreatitis ocurre, entonces la terapia no debería estar bloqueada y restablecida. El azúcar de sangre debería ser monitoreado durante la terapia con L-Asparaginasa porque el hiperglicemia puede ocurrir.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Las reacciones alérgicas a L-Asparaginasa son frecuentes y pueden ocurrir durante el curso de terapia primaria. No son completamente previsible sobre la base de la prueba cutánea intradérmica. La anafilaxis y la muerte han ocurrido aun en un hospital colocado con observadores experimentados.

Una vez que un paciente ha recibido a L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN como parte de un régimen de tratamiento, la renovación del tratamiento más tarde con este agente está asociado con el riesgo incrementado de reacciones de hipersensibilidad. En pacientes encontrados que experimentan reacciones de hipersensibilidad a la L-Asparaginasa, y en cualquier paciente que ha recibido un curso previo de terapia con L-Asparaginasa, la terapia con este agente debería ser instituida o debería restablecer sólo después de la desensibilización exitosa, y entonces sólo si en el juicio del médico el beneficio posible es mayor que el riesgo incrementado. La desensibilización misma puede ser arriesgada.

Por la incertidumbre de las reacciones adversas a L-Asparaginasa, es recomendado que este producto sea usado bajo observación en un hospital. La L-Asparaginasa en la mayor parte de pacientes tiene un efecto adverso en la función del hígado. La terapia con L-Asparaginasa puede aumentar el daño del hígado preexistente causado por la terapia anterior o la enfermedad subyacente. Por esto hay una posibilidad que L-Asparaginasa pueda aumentar la toxicidad de otros medicamentos.

La administración de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN intravenosamente concomitante con o inmediatamente antes del curso de vincristina y prednisona puede ser asociada con incremento de la toxicidad.

Efectos adversos:

La hipersensibilidad es la más frecuente reacción adversa, tales como urticaria, edema de la laringe, broncoespasmo, hipotensión o aun shock anafiláctico. Si estas reacciones ocurren,

entonces el tratamiento debería ser discontinuado inmediatamente y debería retirarse el medicamento.

Pacientes pediátricos con leucemia avanzada, una baja incidencia de anafilaxis se ha reportado con administración intramuscular, aunque hubo una incidencia superior de reacciones moderadas de hipersensibilidad que con administración intravenosa.

Hipertermia fatal ha sido reportada.

Inhibición de síntesis de proteína:

Los desórdenes de la coagulación incrementada TP y tiempo trombotoplastino con hipofibrinogenemia, decreció en antitrombina III, plasminógeno y otros factores (VII, IX, X y VIII), conduciendo a posible sangrado y complicaciones trombóticas.

Disminución de insulina en suero con hiperglicemia; El glucosuria y poliuria.

Inhibición de actividad lipoproteína lipasa; Aumento de los triglicéridos y el colesterol en suero.

Disminución en el cerebro de concentraciones de L-Asparagina o L-Glutamina, resulta en hiperamonemia con signos clínicos de encefalopatía metabólica como los desórdenes de conciencia con confusión, letargo o coma en algunos pacientes.

Algunos pacientes han mostrado efectos del sistema nervioso central consistente de depresión, somnolencia, fatiga, coma, confusión, agitación y alucinaciones variando de moderadas a severas. Raramente, un síndrome análogo a Parkinson ha ocurrido, con pequeño temblor y un incremento progresivo en el tono muscular. Estos efectos adversos usualmente han retrocedido espontáneamente después que se detuvo el tratamiento. La terapia con asparaginasa es asociada con un incremento de amoníaco en sangre durante la conversión de Asparagina a ácido aspártico por la enzima. No existe correlación clara entre el grado de elevación de niveles de amoníaco de sangre y la apariencia de cambios en el SNC.

Otros efectos adversos: Pancreatitis aguda, incluyendo fatalidades. Colestático o lesión hepatocelular del hígado con o sin esteatosis.

Una variedad de anormalidades de la función del hígado ha sido reportada, incluyendo elevaciones de SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, bilirrubina (directa e indirecta), y depresión de albúmina de suero, colesterol (total y ésteres), y fibrinógeno de plasma. Han ocurrido incrementos y las disminuciones de lípidos totales. Se ha sido reportado hipoalbuminemia marcada asociado con edema periférico. Sin embargo, estas anormalidades usualmente son reversibles en la discontinuación de la terapia y algún cambio puede ocurrir durante el curso de terapia. Cambios de la grasa en el hígado han estado documentados por la biopsia. Se ha reportado síndrome de malabsorción.

Raramente, ha sido observada la transitoria depresión ósea de la médula, como evidenciada por un retraso a cambio de niveles de hemoglobina o hematocrito a la normalidad en pacientes experimentando remisión hematológica de leucemia.

Ha sido reportada leucopenia marcada.

Náusea, vómito, escalofrío, fiebre, anorexia, dolores abdominales, pérdida de peso. Amenorrea, azoospermia. Dolor de cabeza y la irritabilidad pueden ocurrir y usualmente pueden ser moderados. Azotemia, prerrenal ocurre frecuentemente. Han sido reportado durante el tratamiento insuficiencias agudas renales cerradas y renales fatales. Proteinuria ha ocurrido infrecuentemente.

Posología y modo de administración:

Administración: Para uso intravenoso e intramuscular.

Esta droga puede tener propiedades tóxicas y debe ser manejada y administrada con cuidado. Los procedimientos especiales de manejo deberían ser revisados antes del manejo y debería seguir diligentemente durante la reconstitución y la administración. Debe ser evitada la inhalación de polvo o aerosoles y el contacto con piel o membranas mucosas, especialmente esos de los ojos.

Como un componente de regímenes múltiples seleccionados de inducción del agente, L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN puede ser administrado ya sea por vía intravenosa o intramuscular. Cuando se administra por vía intravenosa esta enzima debería ser dada por un período de no menos de treinta minutos a través del brazo por una infusión cloruro de sodio o Dextrosa 5 % Inyección (D5W), L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN tiene poca tendencia para causar flebitis cuando es dado por vía intravenosa. Las reacciones Anafilácticas precisan el uso inmediato de epinefrina, oxígeno y esteroides intravenosos.

Cuando es administrado intramuscularmente L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN , el volumen en un solo sitio de la inyección debería estar limitado a 2 ml. Si un

volumen más grande de 2 ml debe ser administrado, entonces, dos sitios de la inyección deberían ser usados.

Las interacciones adversas de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN con algunos agentes antitumorales han sido demostradas. Es recomendado por consiguiente, que L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN sea usado en regímenes de combinación solo por médicos con los beneficios y riesgos de un régimen dado. Durante el período de su inhibición de la síntesis de proteína y réplica de la célula, L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN puede interferir con la acción de drogas como metotrexato que requiere la replicación de la célula para su efecto letal. L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN puede interferir con la desintoxicación enzimática de otras drogas, particularmente en el hígado.

Regímenes de inducción recomendados: Cuando se usan agentes quimioterapéuticos en combinación para la inducción de remisiones en pacientes con leucemia linfocítica aguda, los regímenes son buscados para que provea la oportunidad máxima de éxito evitando la excesiva toxicidad acumulativa o las interacciones negativas de drogas.

Una de los siguientes regímenes de la combinación que incorpora L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN es recomendado para la leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos: En los regímenes de debajo, el día 1 - se considera - el primer día de terapia.

Régimen I

Prednisona 40 mg/metro cuadrado de área de la superficie del cuerpo por el día oralmente en tres dosis divididas por 15 días, seguida de disminución de la dosis como sigue :

20 mg/metro cuadrado por 2 días, 10 mg/metro cuadrado por 2 días, 5 mg/metro cuadrado por 2 días, 2.5 mg/metro cuadrado por 2 días y después discontinuar.

Sulfato de vincristina 2 mg/metro cuadrado de área de superficie corporal intravenosamente una vez a la semana en día 1, 8 y 15 del período de tratamiento. La dosis única máxima de 2.0 mg no debe ser excedida.

L-Asparaginasa 1,000 UI/kg/día intravenosamente por 10 días sucesivamente comienza en el día 22 del período de tratamiento.

Régimen II

Prednisona 40 mg/metro cuadrado área de superficie del cuerpo por día oralmente en tres dosis divididas por 28 días (la dosis diaria total debería ser lo más cercano a 2.5 mg), después del cual la dosis de Prednisona debería ser discontinuada gradualmente sobre un período de 14 días.

Sulfato de vincristina 1.5 mg/metro cuadrado área de superficie del cuerpo por vía intravenosa semanal por cuatro dosis, en los días 1, 8, 15, y 22 del período de tratamiento. La dosis única máxima no debería exceder los 2.0 mg.

L-Asparaginasa 6,000 UI/metro cuadrado área de superficie del cuerpo intramuscularmente adelante de los días 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 y 28 del período de tratamiento. Cuando una remisión es obtenida con cualquier régimen citados anteriormente, la terapia apropiada de mantenimiento debe ser instituida. L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN no debería ser usado como parte de un régimen de mantenimiento. Los regímenes citados anteriormente no excluyen la necesidad para una terapia especial dirigida a la prevención de leucemia del sistema nervioso central.

Debería ser notado que L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN ha sido usado en otros regímenes de combinación que aquellos recomendados arriba. Es importante recordar a L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN administrado por vía intravenosa concurrentemente con o inmediatamente antes del curso de vincristina y prednisona puede ser asociado con toxicidad aumentada. Los médicos usando un régimen dado deberían estar familiarizados con sus beneficios y riesgos. Los datos clínicos son insuficientes para una recomendación concerniente al uso de regímenes de combinación en adultos. La toxicidad de L-Asparaginasa se reporta que es mayor en adultos que en pacientes pediátricos.

El uso de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN como el agente exclusivo de inducción debería ser acometido solo en una situación inusual cuando un régimen combinado es inapropiado por la toxicidad u otros factores relacionados con pacientes específicos, o en los casos refractarios para otra terapia. Cuando L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN debe ser usado como el agente exclusivo de inducción para pacientes del pediátricos o adultos, el régimen de dosis recomendada es 200 UI/kg/día por vía intravenosa por 28 días. Cuando las remisiones completas fueron obtenidas con este régimen, fueron de duración corta, de 1 a 3 meses. L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN ha sido usado como el agente exclusivo de inducción en otros regímenes. Los

médicos usando un régimen dado deberían a fondo estar familiarizados con sus beneficios y riesgos.

Los pacientes que experimentan terapia de inducción deben ser cuidadosamente monitoreados y el régimen terapéutico ajustado según la respuesta y la toxicidad.

Tales ajustes siempre deberían involucrar disminuir la dosis de uno o más agentes o la discontinuación dependiendo el grado de toxicidad. Los pacientes que han recibido un curso de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN, si es retirado, tiene un incremento del riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por consiguiente, el retratamiento debería ser emprendido solo cuando el beneficio de la terapia supera el riesgo aumentado.

Prueba de piel Intradérmica: Debido a las reacciones alérgicas, una prueba cutánea intradérmica debería ser realizada antes de la administración inicial de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN y cuando L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN es reportado después de un intervalo de una semana o más han transcurrido entre dosis. La solución de prueba cutánea puede estar preparada como sigue; Reconstituya los contenidos de un frasco 10,000 UI con 5.0 ml de disolvente. De esta solución (2,000 UI/ml) abstraiga 0.1 ml e inyéctelo en otro frasco conteniendo 9.9 ml de disolvente, produciendo una solución de prueba cutánea de aproximadamente 20.0 UI/ml. Use 0.1 ml de esta solución (acerca de 2.0 UI) para la prueba cutánea intradérmica. El sitio de prueba cutánea debería ser observado por al menos un mínimo de 1 hora por la aparición de un verdugón o el eritema el cual indica una reacción positiva. Una reacción alérgica aun para la dosis de prueba cutánea en ciertas personas físicas sensibilizadas raramente puede ocurrir. Una reacción negativa de prueba cutánea no excluye la posibilidad del desarrollo de una reacción alérgica.

Desensibilización: La desensibilización debería ser realizada antes de administrar la primera dosis de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN en la iniciación de terapia en reactores positivos, y en el retratamiento de cualquier paciente en quien tal terapia es estimada necesaria después de cuidadosamente analizar el riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad. La desensibilización rápida del paciente puede ser intentada que las cantidades progresivamente crecientes de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN por vía intravenosa administrado proporcionando precauciones adecuadas son tomadas para tratar una reacción alérgica intensa que pudiera ocurrir. Un esquema de reportado comienza con un total de 1 UI dado por vía intravenosa y duplica la dosis cada 10 minutos, no proporcionando reacción ha ocurrido, hasta el importe total acumulada dando iguales cantidades de la dosis planeada para ese día.

Instrucciones de Reconstitución: Esta droga puede tener propiedades tóxicas y debe ser manejada y administrada con cuidado. La inhalación de polvo o aerosoles y el contacto con piel o membranas mucosas, especialmente los ojos, debe ser evitado. El equipo protector apropiado debería estar usado para la manipulación de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN.

Para Uso Intravenoso: Reconstituya con agua estéril para Inyección o con cloruro de sodio Inyección. El volumen recomendado para la reconstitución es 5 ml para los viales de 10,000 unidades. La agitación sacudida usual durante la reconstitución no desactiva la enzima. Esta solución puede servir para administración intravenosa directa dentro de un período de ocho horas seguida la reconstitución. Para la administración por infusión, las soluciones deberían ser diluidas con las soluciones isotónicas de cloruro de sodio Inyección o Dextrosa al 5 % inyección. Estas soluciones deberían ser infundidas dentro de ocho horas y solo si el claro.

Ocasionalmente un número muy pequeño de partículas como de fibras gelatinosas pueden desarrollarse al mantenerse inmóvil. La filtración a través de un filtro 5.0 de micrón durante la administración quitará las partículas sin pérdida resultante de la potencia. Alguna pérdida de la potencia ha sido observada con el uso de un filtro de 0.2 micrones.

Para Uso Intramuscular: Cuando L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN es administrado intramuscularmente según el esquema citado en el régimen de inducción, la reconstitución es llevada a cabo añadiendo 2 ml de Cloruro de Sodio Inyección para el vial de 10,000 unidades. La solución resultante debería ser usada dentro de ocho horas y solo si el claro.

Manipulación especial: L-Asparaginasa puede ser irritante para ojos, la piel y el tracto respiratorio superior. Ha sido mostrado ser embriotóxico y teratogénico por la vía intravenosa en estudios en animales. Debido a las propiedades tóxicas potenciales de la droga, precauciones adecuadas incluyendo el uso de equipo de seguridad apropiado son recomendadas para la preparación de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN para la administración.

La inhalación de polvo o aerosoles y el contacto con piel o membranas mucosas, especialmente los ojos, debe ser evitado. El Instituto Nacional

de Salud actualmente recomienda que la preparación de drogas inyectables antineoplásicas deberían ser realizado en un gabinete biológico de seguridad de flujo laminar Clase II. El personal que prepara las drogas de esta clase deberían traer ropas resistentes a químicos, guantes impermeables, gafas de seguridad, prendas de vestir exteriores y cubiertas de zapatos. Las prendas de vestir adicionales del cuerpo deberían ser usadas basadas en la tarea a realizar (por ejemplo sin mangas, delantal, guantes de seguridad, trajes desechables) para evitar exposición a superficies de la piel e inhalación de vapores y polvo. Las técnicas apropiadas deberían usarse para quitar la ropa potencialmente contaminada.

Varias guías para la manipulación adecuada y eliminación de los medicamentos antineoplásicos se han publicado y deben ser considerados.

Medidas de contacto accidental: Si ocurre contacto accidental con los ojos, irrigación abundante por al menos 15 minutos con agua, normal salina o una solución oftálmica de sal balanceada será inmediatamente, seguida de consulta oftalmológica inmediata. Si ocurre contacto accidental con la piel, la parte afectada debe ser lavada inmediatamente con agua y jabón. Atención médica debe ser buscada. Si es inalado, remover lo expuesto y buscar atención médica.

Interacciones e incompatibilidades:

Cultivo de tejidos y estudios en animales indican que L-Asparaginasa puede disminuir o suprimir el efecto de metotrexato sobre células malignas. Este efecto sobre la actividad del metotrexato persiste siempre y cuando los niveles de Asparagina en plasma son reprimidos. Estos estudios parecen dictar contra el uso clínico de Metotrexato con L-Asparaginasa, o durante el período seguida la terapia de L-Asparaginasa cuando los niveles de Asparagina en plasma están por debajo de los normal.

La neurotoxicidad de Vincristina puede posiblemente ser incrementada por el uso de L-Asparaginasa intravenosa.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría C

En ratones y ratas L-Asparaginasa ha mostrado retardar la ganancia de peso de madres y fetos cuando es dado en dosis de más que 1000 UI/kg (la dosis humana recomendada). Las resorciones, las anomalías vulgares y las anomalías esqueléticas fueron observadas. La administración intravenosa de 50 ó 100 UI/kg (la vigésima o la décima parte de la dosis humana) en conejos embarazadas en el día 8 y 9 de gestación resultaron en embriotoxicidad de dosis dependiente y anomalías vulgares. No hay estudios adecuados y controlados en mujeres sanas embarazadas. L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN debería ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: No es conocido si esta droga se secreta en leche materna. Debido a que muchas drogas son secretadas en leche humana y por el potencial de reacciones adversas serias lactantes de L-ASPARAGINASA LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN, una decisión debería ser hecha ya sea discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico: La toxicidad de L-Asparaginasa es reportada mayor en adultos que en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debería ser cuidadosa, usualmente comenzando en el límite inferior del rango de dosis, reflejando la frecuencia mayor de disminuir la función hepática, renal o cardiaca y de enfermedad concomitante u otra terapia de droga.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La LD₅₀ aguda intravenosa de L-Asparaginasa para ratones fue de alrededor de 5,00,000 UI/kg y para conejos de alrededor de 22,000 UI/kg.

Propiedades Farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX02.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos.

Acción: La L-Asparaginasa cataliza la hidrólisis de asparagina en suero a ácido aspártico y amoníaco. La Asparagina es un aminoácido necesario para la síntesis de proteína y la multiplicación y el crecimiento de células. Las células normales pueden sintetizar Asparagina por ellos mismos, sin embargo las células del tumor, más específicamente las linfáticas no tienen esta habilidad. Con la disminución rápida de Asparagina, y también debido a las células del tumor tampoco puedan conseguir suficiente Asparagina de sangre, ni hacerlo

ellos mismos, la producción de proteína y la multiplicación de células están inhibidos, las células del tumor destruyen y mueren. La L-Asparaginasa también interfiere con la síntesis de ADN y RNA y afecta la fase de multiplicación G1 de células, y actúa inhibiendo la segmentación de la célula.

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

La L-Asparaginasa es absorbida cuando es administrada ya sea por ruta intravenosa o intramuscular. Esta se enlaza un 30 % con proteínas de plasma. Es detectado en linfa después de la absorción, pero tiene una concentración baja en fluido cerebroespinal. Después de dosificar, la concentración de Asparagina en sangre desciende rápidamente a un nivel que no puede ser detectada, indicando su absorción rápida en el cuerpo. Dada por inyección intramuscular e intravenosa, la media vida de plasma ($t_{1/2}$) es 39 en 49 horas y 8 en 30 horas respectivamente. Los niveles de pico plasmático de L-Asparaginasa son alcanzados de 14 a 24 horas después de inyección intramuscular. La Asparagina todavía puede ser detectada en plasma después de que el tratamiento haya sido detenido de 23 a 33 días. Su excreción parece doble positivo y solo cantidades trazas aparecen en la orina.

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

Desechar cualquier remanente no utilizado.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 31 de enero de 2022.