

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

01.09.10 № 749

Реєстраційне посвідчення

№ UA/3522/01/01
UA/3522/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

АСПАРАГІНАЗА 5000 медак
АСПАРАГІНАЗА 10000 медак
(ASPARAGINASE 5000 medac,
ASPARAGINASE 10000 medac)

Склад:

діюча речовина: L-аспарагіназа;

1 флакон Аспарагінази 5000 медак містить 21,6 - 24,5 мг L-аспарагінази;

1 флакон Аспарагінази 10000 медак містить 43,2 - 49,0 мг L-аспарагінази.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як компонент комбінованої антінеопластичної терапії гострої лімфобластної лейкемії у дітей та дорослих, а також у випадках неходжкінських лімфом у дітей.

Протипоказання.

Пацієнтам з панкреатитом у період лікування або в анамнезі не слід вводити L-аспарагіназу, оскільки після застосування аспарагінази спостерігалися випадки гострого геморагічного панкреатиту.

Пацієнтам, у яких розвивалася алергічна реакція на аспарагіназу *E. coli*, не можна призначати Аспарагіназу 5000 МО (10000 МО) медак (аспарагіназа *E. coli*).

Пацієнтам репродуктивного віку слід вживати заходи контрацепції або утримуватися від статевих зносин під час лікування і протягом 3 місяців після його закінчення.

Спосіб застосування та дози.

Для зменшення ризику можливої IgE-зумовленої реакції гіперчутливості, перед тим, як розпочинати або відновлювати лікування, слід провести тест шляхом внутрішкірної проби (вміщують 1 краплю готового до застосування розчину на внутрішню поверхню передпліччя з використанням трубокподібного інструмента і вводять за допомогою голки в епідерміс краплю з використанням стерильного шприца. Необхідно уникати кровотечі. Через 3 хв краплю просушують. Через 20 хв оцінюють реакцію: якщо розвивається почервоніння і рубчик, лікування L-аспарагіназою відмінюють) або ін'єкції (підвищені концентрації у відповідному розведенні).

Оскільки в літературі описані не тільки IgE-зумовлені алергічні реакції, які можуть бути виявлені за допомогою тестів на шкірі, але також IgG- та IgM-зумовлена чутливість, рекомендується

внутрішньовенне введення тест-دوزи перед внутрішньовенним введенням препарату (1000 МО внутрішньовенно у вигляді короткочасної інфузії за 1 годину перед початком терапії).

Середня добова доза для внутрішньовенного введення дітям і дорослим під час монотерапії становить 200 МО на 1 кг маси тіла або 6000 МО на 1 м² площі поверхні тіла. Дозу можна збільшити до 1000 МО на кг маси тіла або більше, залежно від індивідуальної клінічної реакції. Застосовувалися вищі одноразові дози (1500 МО/кг маси тіла або 45000 МО/м² площі поверхні тіла і вище), особливо у схемах не щоденного, а циклічного введення (наприклад, двічі на тиждень). У цьому інтервалі доз призначається тільки внутрішньовенне введення.

У протоколах комбінованої хіміотерапії Аспарагіназа 5000 (10000) медак призначається частіше за все з іншими цитостатичними препаратами. У зв'язку з цим слід застосовувати спеціальні правила відносно дозування, шляхів введення та терміну (періоду) терапії.

Середній інтервал дози для внутрішньо м'язового введення становить 100 - 400 МО на 1 кг маси тіла на добу або 3000 - 12 000 МО на 1 м² площі поверхні тіла на добу. Не більше 5000 МО у 2 мл можна вводити в одне місце ін'єкції. Якщо необхідно ввести понад 5000 МО у вигляді одноразової дози, слід вибрати кілька місць ін'єкції.

Спосіб введення

Аспарагіназу 5000 (10000) МО медак має вводити тільки досвідчений спеціаліст з проведення хіміотерапії раку.

Для безперервної внутрішньовенної краплинної інфузії розраховану кількість L-аспарагінази розчиняють у 250 - 500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози і вводять протягом кількох годин.

Для розчинення порошку: 2 мл (4 мл) води для ін'єкцій необхідно повільно влити по внутрішній стінці флакона шприцом для ін'єкцій (не слід спрямовувати струмінь прямо або в порошок). Розчинення вмісту здійснюють повільним обертанням (слід уникати утворення піни у результаті струшування!). Готовий до використання розчин може мати легку опалесценцію.

Готовий до використання розчин можна вводити внутрішньом'язово без подальшого розведення залежно від схеми лікування.

Тривалість введення

L-Аспарагіназу слід вводити у схемах монотерапії або комбінованої терапії до завершення повного циклу лікування. Якщо розвиваються побічні реакції або пошкодження органів, які є протипоказаннями для введення L-аспарагінази, слід розглянути припинення лікування.

Побічні реакції.

Окрім імунологічних реакцій на введений чужорідний білок, лікування аспарагіназою також може призводити до порушень в органах і системах, де присутній високий рівень синтезу білка (особливо у печінці і підшлунковій залозі). Оскільки L-аспарагіназу зазвичай застосовують у складі комбінованої терапії, часто буває важко розмежувати побічні ефекти різних лікарських засобів.

Оцінка частоти: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$).

З боку системи крові: поширені – від легкої до помірної мієлосупресії всіх трьох ліній клітин. Розлади коагуляції у результаті порушення синтезу білків; кровотеча, дисеміноване внутрішньосудинне згортання або тромбоз. У випадку мозкових проявів: інсульт, судоми, втрата свідомості; дуже рідко поширені – гемолітична анемія.

З боку нервової системи: поширені – збудження, депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, сонливість, помірне погіршення свідомості, зміни на ЕЕГ (зменшена активність альфа-хвиль, підвищена активність тета- і дельта-хвиль); рідко поширені – втрата або серйозне погіршення свідомості, до виникнення коми, можливе виникнення зворотного лейкоенцефалопатичного синдрому; дуже рідко поширені – легкий тремор пальців.

З боку травного тракту: дуже поширені – зниження апетиту, нудота, блювання, спазми в животі, діарея і зменшення маси тіла; поширені – гострий панкреатит, розлади екзокринної функції підшлункової залози з діареєю; непоширені – паротит; рідко поширені – геморагічний або

некротизуючий панкреатит; дуже рідко поширені – псевдокісти підшлункової залози, панкреатит з летальним наслідком, панкреатит з супутнім гострим паротитом.

З боку сечовивідних шляхів: дуже рідко поширені – гостра ниркова недостатність.

З боку шкіри: дуже поширені – алергічні шкірні реакції; дуже рідко поширені – один випадок токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла).

З боку ендокринної системи: поширені – порушення ендокринної функції підшлункової залози з діабетичним кетоацидозом, гіперосмолярною гіперглікемією; дуже рідко поширені – тимчасовий вторинний гіпотиреоз, зниження рівня глобуліну, що зв'язується з тироксином, гіпопаратиреоїдизм.

Метаболічні порушення: дуже поширені – зміни рівня ліпідів у крові, у більшості випадків – без клінічних симптомів, підвищення в крові рівня азоту сечовини; непоширені – гіперурикемія, гіперамоніємія.

Інфекції та інвазії: невідомі – інфекції.

Загальні розлади і стани у місці введення: дуже поширені – біль у місці ін'єкції, набряк; поширені – підвищення температури тіла, біль (у спині, у суглобах, у животі); дуже рідко поширені – небезпечно для життя підвищення температури (гіперпірексія).

З боку імунної системи: дуже поширені – алергічні реакції, такі як еритема, кропив'янка, утруднене дихання; поширені – анафілактичний шок, бронхоспазм.

З боку гепатобіліарної системи: дуже поширені – зміни результатів печінкових проб (підвищення рівнів лужної фосфатази, трансаміназ, аміаку, лактатдегідрогенази, білірубину в сироватці крові), жирова дистрофія печінки, гіпоальбумінемія, що можуть призводити до виникнення набряків; дуже рідко поширені – поодинокі випадки холестазу, жовтяниці, некроз клітин печінки.

Вплив на результати аналізів: поширені – підвищення рівня амілази в сироватці.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялося.

Лікування: специфічний антидот невідомий. Лікування симптоматичне і підтримуюче.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не застосовують у період вагітності і годування груддю.

Діти.

Відповідно до показань препарат застосовується дітям.

Особливості застосування.

Наступні небезпечні для життя ситуації можуть виникати під час лікування L-аспарагіназою: анафілаксія, гіперглікемічні стани, які можна лікувати інсуліном, і зміни коагуляційних властивостей крові, що потенційно вимагають замісної терапії свіжою плазмою для зниження ризику кровотечі.

Рекомендовані контрольні обстеження і запобіжні заходи.

Якщо розвиваються алергічні симптоми, введення лікарського засобу необхідно припинити негайно. Залежно від тяжкості клінічної картини введення антигістамінного засобу, кортизону і за необхідності – стабілізуючих гемодинаміку засобів показане як контрзахід.

У більшості випадків лікування можна продовжувати, перевірши пацієнта на інший препарат L-аспарагінази.

Якщо розвиваються порушення коагуляції, необхідно здійснити такі заходи, як описано у розділі «Побічні реакції» (розлади здатності згущуватися).

Перед початком лікування необхідно провести аналізи електролітів, визначити значення ниркової затримки, трансаміназ, цукру і білка крові.

Після введення L-аспарагінази спочатку рекомендується здійснювати частий контроль формули крові, електролітів, речовин, які зазвичай виводяться з сечею, цукру крові/сечі, показників коагуляції (активованій частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час, антитромбін і

D-димер), амілази і ліпази сироватки, лужної фосфатази, білірубину, аміаку, тригліцеридів, холестерину, і, при необхідності, ЛПДНЩ і ЛПНЩ, до нормалізації показників.

Вимірювання рівня аспарагінази, схоже, є придатним методом для виключення зниження ефективності або гіперчутливості у зв'язку з «тихою інактивацією».

Подальший контроль слід проводити в залежності від клінічного перебігу.

Контроль формули крові і медичний огляд слід проводити з проміжками 4 тижні впродовж першого року після завершення лікування, на 2-й і 3-й рік щоквартально, а потім – кожні півроку.

Після розведення готовий до застосування розчин можна використати протягом 6 годин. Він не призначений для порційного застосування. Після відкриття упаковки будь-який не застосований лікарський засіб необхідно знищити.

Не можна застосовувати цей препарат після дати закінчення терміну придатності. Дата закінчення терміну придатності вказана на контейнері і зовнішній картонній упаковці.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Навіть при застосуванні за показаннями даний лікарський засіб може змінювати здатність хворого реагувати до такого ступеня, що його/її здатність керувати машинами і працювати з механізмами порушується.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вінкристин. Підвищення токсичності і підвищення ризику анафілактичних реакцій може супроводжувати введення вінкристину паралельно або безпосередньо перед лікуванням L-аспарагіназою.

Преднізон. Супутнє застосування преднізону та L-аспарагінази може підвищувати ризик зміни параметрів коагуляції (наприклад, зменшення рівнів фібриногену та АТІІІ).

Метотрексат, цитарабін. Метотрексат і цитарабін можуть взаємодіяти різними способами: попереднє введення цих речовин може синергетично підсилювати ефект L-аспарагінази. Введення цих речовин після аспарагінази може антагоністично зменшувати вплив L-аспарагінази.

Загальна інформація. L-Аспарагіназа може підвищувати токсичність інших лікарських засобів унаслідок її впливу на функцію печінки.

Вакцинація. Приймаючи до уваги загальну ситуацію, найпоширеніші схеми комбінованої хіміотерапії і базове захворювання, супутня вакцинація живими вакцинами підвищує ризик серйозної інфекції. Таким чином, імунізацію живими вакцинами слід проводити як мінімум через 3 місяці після закінчення курсу антилейкемічної терапії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. L-аспарагіназа каталізує гідроліз L-аспарагіну до L-аспарагінової кислоти і аміаку. Максимум інгібуючого ефекту припадає на постмітотичну фазу G1.

Зниження рівня L-аспарагіну у пухлинних клітинах має розглядатися як механізм дії L-аспарагінази. У результаті введення аспарагінази амінокислота L-аспарагін, незамінна для пухлинних клітин, все більшою мірою розкладається до L-аспарагінової кислоти та аміаку. За рахунок утвореного дефіциту аспарагіну синтез білка у цих клітинах опиняється в тупику.

Фармакокінетика. У випадку введення кількох доз на день може відбуватися акумуляція; у такому разі рівні у плазмі крові можуть бути виявлені більш ніж протягом тижня. L-аспарагіназа як білок практично не всмоктується при прийомі всередину. Після внутрішньовенної ін'єкції спостерігаються значення періоду напіввиведення з плазми крові 14 - 22 години. L-аспарагіназа проникає у ретикулоендотеліальну систему, і як білок розкладається до амінокислот і пептидів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику (2 - 8 °С). Зберігати в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Аспарагіназа 5000 медак, порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 5000 МО у флаконах № 1, № 5 в оригінальній упаковці.

Аспарагіназа 10000 медак, порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 10000 МО у флаконах № 1, № 5 в оригінальній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

медак ГмбХ.

Місцезнаходження.

Феландштрассе, 3, 20354 Гамбург, Німеччина.

Дата останнього перегляду.