

ОНКОНАЗЕ 5 / ОНКОНАЗЕ 10

Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ VA/18017/01/01

VA 18017/01/0d

від 08.07.2020р N1560

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.



Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД

110x142

For the use of a Registered Medical Oncologist or a Hospital or a Laboratory

Rx **L-Asparaginase for Injection**
ONCONASE Lyophilized



COMPOSITION:

ONCONASE-5

Each vial contains
L-Asparaginase 5,000 KU

ONCONASE-10

Each vial contains
L-Asparaginase 10,000 KU

DESCRIPTION

Vial of lyophilised powder which consists of white cylinder or needle shaped monoclinic crystals and is readily soluble in water, but insoluble in ethanol and other organic solvents. Aqueous solutions of colaspase are most stable in the pH range 6.5 to 7.5. Colaspase is L-asparaginase, or L-asparaginase amidohydrolase. It is an enzyme produced from cultures of Escherichia coli HAP. Colaspase is a monomer thought to consist of four subunits of molecular weight about 33,000 each, for a unit molecular weight of 133,000 ± 5,000.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Actions

L-asparaginase hydrolyses the amino acid L-asparagine to L-aspartic acid and ammonia, and thus interferes with the growth of certain tumour cells, which, unlike healthy cells, are unable to synthesise L-asparagine for their metabolism. One KU of colaspase splits 1 mmol of ammonia from L-asparaginase in one minute under standard conditions.

Pharmacokinetics

L-asparaginase is not absorbed from the gastrointestinal tract, but is rapidly absorbed into the bloodstream after intramuscular injection. Initial plasma levels following single intravenous injections are dose related. L-asparaginase distributes into a volume slightly larger than of the plasma. The concentration of L-asparaginase in the lymph reaches a maximum of about 20% of the plasma level at 3 hours after a dose, and in the CSF reaches 0.4 to 1% of plasma levels. The plasma half-life of L-asparaginase has been found to vary from 8 to 30 hours, and is unaffected by disease state or hepatic or renal function. The mechanisms of metabolism and excretion of L-asparaginase are unknown. Only traces of L-asparaginase are found in the urine.

Indications

Treatment of acute lymphoblastic leukemia.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Caution

L-Asparaginase is a contact irritant. Care should be taken to avoid contact with skin or mucous membranes (especially eyes). If accidental contact occurs, the affected area should be flushed with water for at least 15 minutes.

Dosage

The usual dosage range for L-Asparaginase is 50 to 200 KU/kg bodyweight daily or every alternate day, given intravenously or intramuscularly. Dosage should be individualised based on the clinical response and tolerance of the patient. Specialist texts should be consulted for recommended dosing schedules (including sequence of administration), when used alone or in combination.

Test Dose

Before treatment is started a test dose of 1 to 10 KU of L-Asparaginase in 0.1 ml of distilled water should be injected subcutaneously and the injection site observed for several hours of evidence of primary hypersensitivity. Serious allergic reactions can occur following administration of a test dose; patients should be observed in a hospital setting. A negative skin reaction does not preclude the development of an allergic reaction.

Intravenous Administration

Reconstitute by adding 5 ml of water for injections to a vial containing 5,000 KU or 10,000 KU of L-Asparaginase and shake gently to dissolve. Direct reconstitution with normal saline should be avoided because it may cause the solution to become turbid due to salting out. The dose required should then be removed from the resulting solution, containing 1,000 / 2,000 KU of L-Asparaginase per ml, and further diluted in 200 to 500 ml of either normal saline or 5% glucose w/v before use. Infusion should be slow, over 2 to 4 hours. Discard any unused portion of solution. To reduce microbiological hazard, reconstitution and further dilution should occur just prior to dosing and infusion should commence as soon as practicable and certainly be completed within 24 hours.

Intramuscular Administration

Each vial of 5,000KU or 10,000 KU may be dissolved in 2 to 4 ml of normal saline. The same dose that would be given intravenously may be given intramuscularly with equivalent efficacy, but less toxicity due to a decrease in frequency and severity of hypersensitivity reactions.

CONTRAINDICATIONS

L-Asparaginase is contraindicated in pregnancy.

Hypersensitivity to L-Asparaginase.

Pancreatitis or a history of pancreatitis. Acute haemorrhagic pancreatitis has been reported after L-Asparaginase administration.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

L-Asparaginase should only be used by physicians experienced in the use and management of cytotoxic therapy. It should be used in a hospital environment, where there are adequate facilities to monitor and manage the possible short and longer term complications of therapy.



Handwritten signature and date: 12.02.14

Allergic reactions to L-Asparaginase are frequent and may occur during the primary course of therapy or even during skin testing, although the risk is increased after repeated courses of therapy. The risk of reaction is not completely predictable on the basis of the intradermal skin test, though this should always be administered at the start of treatment to check for hypersensitivity.

L-Asparaginase should always be administered in hospital and under close supervision for this reason. Facilities for resuscitation should be close at hand during the use of L-Asparaginase. L-Asparaginase should be given cautiously to patients with impaired liver function.

L-Asparaginase has been reported to have immunosuppressive activity in animal experiments. Accordingly, the possibility that use of the drug may predispose to infection should be considered and use should be avoided where possible in the presence of infection. Similarly, the administration of live virus vaccines should be avoided if possible, during L-Asparaginase therapy.

Use in Pregnancy

Category C. There are no adequate & well controlled studies in pregnant women.

Lactation

It is not known whether L-Asparaginase is excreted in breast milk nor whether it has a harmful effect on the newborn. Therefore, it is not recommended for nursing mothers unless the expected benefits outweigh any potential risk.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of L-Asparaginase was well evaluated in clinical Trial Study.

IM study:

The serum trough concentrations of crisanaspase were determined in 48 ALL patients aged ≥ 2 year to ≤ 18 years enrolled in a single-arm study, multi-centre, open-label, safety and clinical pharmacology trial AALL07P2. The main outcome measure was determination of the proportion of patients who achieved a serum trough asparaginase level greater than or equal to 0.1 U/mL.

Following intramuscular administration at a dose of 25,000 U/m² for the first course, serum asparaginase activity is maintained above 0.1 U/mL at 48 hours post-dose in 92.5% of patients, and at least at 0.1 U/mL after 72 hours in 88.5% of patients.

IV Study:

The serum trough asparaginase activity was determined in 24 ALL patients aged ≥ 1 year to ≤ 17 years enrolled in a single-arm, multi-centre, open-label, pharmacokinetic study 100EUSA12. The primary objective of the study was to determine the proportion of patients with 2-day nadir (trough) serum asparaginase activity levels (48-hour levels taken after the fifth dose) that were ≥ 0.1 U/mL in the first 2 weeks of Ervinase treatment (three times per week IV) in patients with ALL/LBL who had developed hypersensitivity to native E. coli asparaginase, pegaspargase, or calaspargase pegol.

Following intravenous administration over 1 hour at a dose of 25,000 U/m² for the first course, serum asparaginase activity was maintained ≥ 0.1 U/mL at 48 hours post-dose 5 (primary endpoint) in 83% of patients, and ≥ 0.1 U/mL 72 hours post dose 6 (secondary endpoint) in 43% of patients. L-Asparaginase is found safe and effective in Pediatric population.

ADVERSE EFFECTS

Allergic Reactions

See Warnings

Biochemical Abnormalities

Increase in AST, ALT, alkaline phosphatase, serum bilirubin, BUN; decrease in serum lipoprotein, serum albumin, serum fibrinogen and serum cholesterol; serum and urine acetone; serum thyroxine binding globulin; hyperglycaemia, and, less commonly, increase in blood ammonia.

Dermatological

Urticaria, rash, exanthema and hives are signs of hypersensitivity reaction. If they occur, treatment should be stopped.

Gastrointestinal

Nausea, vomiting and anorexia are common side effects, diarrhoea and abdominal cramps are less common.

General

Fever, chills, weight loss, malabsorption syndrome, respiratory distress.

Genitourinary

Disturbances in renal function may appear (proteinuria, oedema). Hypoalbuminuria and uric acid nephropathy. Acute renal failure has been reported to occur.

Haematological

Decrease in platelets, and depression of various other clotting factors (particularly Factors V, VIII, VII and IX and plasminogen), haemorrhagic diathesis may appear, rarely intracranial thrombosis or haemorrhage or peripheral venous thrombosis have occurred, fatal bleeding associated with hypofibrinogenaemia has occurred, transient bone marrow depression.

Hepatic

Liver dysfunction, fatty liver.

Musculoskeletal

Arthralgia.

Nervous System

Somnolence, confusion, disorientation; rarely, severe depression, stupor, coma, seizures, EEG changes. Parkinson-like syndrome. CNS effects are more common in adults where their incidence may approach 30 to 60%.

Storage Store Between 2° to 8°C

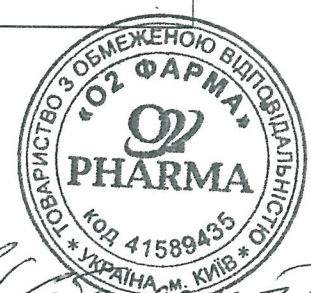
PRESENTATION

ONCONASE - 5: One vial in a unit carton along with package insert.
ONCONASE - 10: One vial in a unit carton along with package insert.

Mfd in India by :
UNITED BIOTECH (P) LIMITED
Bagbania, Baddi-Nalagarh Road,
Distt. Solan (HP) - 174 101



DDa-01



Handwritten signature and date: 01/05/2017

ОНКОНАЗЕ 5 / ОНКОНАЗЕ 10

Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ VA/18017/01/01

VA/18017/01/02

від 08.07.2020р N 1560

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу, або інформації про застосування лікарського засобу,

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника



Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД

L-аспарагіназа для ін'єкцій
ОНКОНАЗЕ (ONCONASE)

Ліофілізат

МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Невідкладна допомога за новим стандартом**СКЛАД:****ОНКОНАЗЕ-5 (ONCONASE-5)**Кожен флакон містить
L-аспарагінази 5 000 ОД**ОНКОНАЗЕ-10 (ONCONASE-10)**Кожен флакон містить
L-аспарагінази 10 000 ОД**ОПИС**

Флакон з ліофілізованим порошком, який складається з білих циліндричних або голкоподібних моноклінічних кристалів, що відразу розчиняється у воді, але не розчиняється у етанолі та інших органічних розчинниках. Водні розчини коласпази найбільш стабільні в діапазоні рН від 6,5 до 7,5. Коласпаза - це L-аспарагіназа або амідогідролаза L-аспарагінази. Це фермент, що виробляється з клітин *Escherichia coli* методом рекомбінантних ДНК. Коласпаза - це мономер, який, як вважається, складається з чотирьох субодиниць з молекулярною масою близько 33 000 кожна, для одиниці з молекулярною масою $133\ 000 \pm 5000$.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**Фармакодинаміка**

L-аспарагіназа каталізує гідроліз L-аспарагіну L-до аспарагінової кислоти та аміаку і, таким чином, перешкоджає зростанню певних пухлинних клітин, які на відміну від здорових клітин, не здатні синтезувати L-аспарагін для свого метаболізму. Одна ОД коласпази за стандартних умов вивільняє 1 ммоль аміаку від L-аспарагінази за одну хвилину.

Фармакокінетика

L-аспарагіназа не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, але швидко всмоктується в кров після внутрішньом'язової ін'єкції. Початкові рівні плазми після разових внутрішньовенних ін'єкцій залежать від дози. L-аспарагіназа розподіляється в обсязі, трохи більшому, ніж у плазми. Концентрація L-аспарагінази в лімфі досягає максимум приблизно 20% рівня плазми через 3 години після прийому дози, а у CSF досягає від 0,4 до 1% рівня плазми. Було встановлено, що період напіввиведення L-аспарагінази з плазми крові становить від 8 до 30 годин, і це не впливає на стан хвороби, функції печінки або нирок. Механізми метаболізму та виведення L-аспарагінази невідомі. У сечі виявляються лише сліди L-аспарагінази.

Показання

Лікування гострої лімфобластної лейкемії.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ**Увага!**

L-Асарагіназа - контактний подразник. Слід бути обережним, щоб уникнути контакту зі шкірою або слизовими оболонками (особливо очей). Якщо випадково відбувся контакт, уражену ділянку потрібно ретельно промити водою не менше 15 хвилин.

Дози

Рекомендована доза L-аспарагінази становить від 50 до 200 ОД/кг маси тіла із введенням щодня або, що вводиться внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Дозування повинно бути індивідуальним, виходячи з клінічної реакції та переносимості з боку пацієнта. Слід звернутися до кваліфікованих джерел щодо рекомендованих схем дозування (включаючи послідовність введення), коли вони використовуються окремо або в комбінації.

Тест-доза

Перед початком лікування тест-дозу L-аспарагінази (від 1 до 10 ОД) в 0,1 мл дистильованої води слід ввести підшкірно, а за місцем ін'єкції спостерігати протягом кількох годин з метою визначення первинної гіперчутливості. Серйозні алергічні реакції можуть виникнути після введення тестової дози; пацієнтів слід спостерігати в умовах стаціонару. Негативна шкірна реакція не виключає розвитку алергічної реакції.

Внутрішньовенне введення

Розчиніть, додавши 5 мл води для ін'єкцій у флакон, що містить 5 000 (10 000) ОД L-аспарагінази, і обережно струсіть до повного розчинення. Слід уникати прямого вприскування звичайного фізіологічного розчину на порошок, оскільки це може призвести до помутніння розчину через засолювання. Далі необхідно дозу слід набрати з отриманого розчину, що містить 1000 /2000 ОД L-аспарагінази на 1 мл, і перед безпосереднім застосуванням розвести в 200-500 мл або звичайного фізіологічного розчину, або 5% розчину глюкози для інфузій. Інфузію слід проводити повільно, протягом 2-4 годин. Утилізуйте будь-яку невикористану порцію розчину. Щоб зменшити мікробіологічну небезпеку, розчинення та подальше розведення мають відбуватися безпосередньо перед дозуванням, а інфузія повинна розпочатися якнайшвидше, і, безумовно, завершитись протягом 24 годин.

Внутрішньом'язове введення

Кожен флакон об'ємом 5 000 (10 000) ОД можна розчинити у 2-4 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Ту ж дозу, яку вводили б внутрішньовенно, можна вводити внутрішньом'язово з рівноцінною ефективністю, але меншою токсичністю через зменшення частоти та прояву реакцій гіперчутливості.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

L-аспарагіназа протипоказана під час вагітності.

Гіперчутливість до L-аспарагінази.

Панкреатит або наявність в анамнезі панкреатиту. Повідомлялося про випадки діагностування гострого геморагічного панкреатиту після лікування L-аспарагіназою.

ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

L-аспарагіназу слід застосовувати тільки лікарям, які мають досвід застосування та проведення цитотоксичної терапії. Його слід застосовувати в умовах стаціонару, де є відповідне обладнання для моніторингу та впливу на можливі коротко- та довгострокові ускладнення терапії.

Алергічні реакції на L-аспарагіназу зустрічаються часто і можуть виникати під час первинного курсу терапії або навіть під час шкірного тестування, однак ризик ще збільшується після повторних курсів терапії. Ризик реакції не є повністю прогнозованим на підставі внутрішньошкірного тесту, хоча його завжди слід проводити на початку лікування, щоб перевірити наявність гіперчутливості.

З цієї причини L-аспарагіназу завжди слід вводити в стаціонарі та під пильним наглядом кваліфікованого персоналу. Приміщення для реанімації повинні бути поруч під час застосування L-аспарагіназу. L-аспарагіназу слід обережно вводити пацієнтам з порушеннями функції печінки.

Повідомлялося, що застосування L-аспарагіназу мало імунодепресивну активність під час проведення експериментів на тваринах. Відповідно, слід враховувати можливість того, що застосування препарату може мати схильність до інфікування, а тому, коли це можливо, при наявності інфекції його застосування слід уникати. Аналогічно, слід уникати введення живих вірусних вакцин під час терапії L-аспарагіназою.

Застосування у період вагітності

Категорія C. Немає відповідних та належним чином проконтрольованих досліджень у вагітних.

У період годування груддю

Невідомо, чи виділяється L-аспарагіназа в грудне молоко та чи не чинить вона шкідливого впливу на новонародженого. Тому не рекомендується продовжувати грудне вигодовування, якщо очікувана користь не перевищує будь-який потенційний ризик.

Діти

Безпека та ефективність L-аспарагіназу були добре оцінені у протоколах клінічних досліджень.

Дослідження під час проведення внутрішньом'язових ін'єкцій:

Мінімальна концентрація кризантаспази в плазмі крові була виявлена у ВСІХ 48-ми пацієнтів віком від ≥ 2 років до ≤ 18 років, які були задіяні у неконтрольованій, багатоцентровій, без контролю плацебо, безпечній програмі клінічного дослідження фармакологічних властивостей - AALL07P2. Основним показником результатів було визначення частки пацієнтів, у яких рівень мінімальної концентрації аспарагінази в плазмі крові був більше або дорівнював 0,1 ОД/мл.

Після внутрішньом'язового введення дози 25000 ОД/м² під час першого курсу застосування активність аспарагінази в плазмі крові підтримується на рівні вище 0,1 ОД/мл протягом 48 годин у 92,5% пацієнтів після дози і принаймні на рівні 0,1 ОД/мл протягом 72 години в 88,5% пацієнтів.

Дослідження під час проведення внутрішньовенних інфузій:

Мінімальна концентрація активності аспарагінази в плазмі крові була виявлена у ВСІХ 24-ох пацієнтів віком від ≥ 1 років до ≤ 17 років, які були задіяні у неконтрольованій, багатоцентровій, без контролю плацебо, безпечній програмі клінічного дослідження фармакокінетичних властивостей -100EUSA12. Основною метою дослідження було визначити частку пацієнтів із найнижчим рівнем концентрації активності аспарагінази в плазмі крові через два дні (48-годинний рівень після п'ятої дози), який становив $\geq 0,1$ ОД/мл протягом перших 2 тижнів лікування Ервінази (три рази на IV-ий тиждень) у пацієнтів із ALL/LBL, у яких розвинулась підвищена чутливість до природньої аспарагінази E. coli, пегаспаргази або каласпаргази пегол.

Після внутрішньовенного введення дози 25 000 ОД/м² протягом 1 години під час першого курсу активність аспарагінази в плазмі крові зберігалася на рівні $\geq 0,1$ ОД/мл протягом 48 годин після дози 5 (первинна кінцева точка) у 83% пацієнтів та на рівні $\geq 0,1$ ОД/мл через 72 години після дози 6 (вторинна кінцева точка) у 43% пацієнтів. L-Аспаргіназа вважається безпечною та ефективною для лікування серед пацієнтів дитячого віку.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Алергічні реакції

Див. розділ «Запобіжні заходи»

Відхилення у біохімічних показниках

Збільшення показників AST, ALT, лужної фосфатази, білірубину в сироватці крові, BUN; зниження рівня ліпопротеїдів, сироваткового альбуміну, сироваткового фібриногену та сироваткового холестерину; ацетон сироватки та сечі; сироватковий тироксин, що зв'язує глобулін; гіперглікемія і, рідше, збільшення концентрації аміаку в крові.

Дерматологічні реакції

Кропив'янка, висипання, екзантема і алергічний висип - ознаки реакції гіперчутливості. Якщо вони виникають, лікування слід припинити.

Порушення з боку системи травлення

Нудота, блювання та анорексія - поширені побічні ефекти, діарея та спазми в животі рідше.

Загальні порушення

Лихоманка, озноб, схуднення, синдром мальабсорбції, респіраторний дистрес.

Порушення з боку сечостатевої системи

Можуть з'явитися порушення функції нирок (протеїнурія, набряк). Гіпоальбумінурія та нефропатія сечової кислоти. Повідомлялося про випадки діагностування гострої ниркової недостатності.

Гематологічні порушення

Зниження тромбоцитів та ослаблення різних інших факторів згортання (зокрема факторів V, VIII, VII та IX та плазміногену), може з'явитися геморагічний діатез, рідко трапляється внутрішньочерепний тромбоз або крововилив або тромбоз периферичних вен, стався випадок летальної кровотечі, пов'язаної з гіпофібриногеномою, тимчасове послаблення функцій кісткового мозку.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Дисфункція печінки, жировий гепатоз печінки.

Порушення з боку кістково-м'язової системи

Біль у суглобах.

Порушення з боку нервової системи

Сонливість, запаморочення свідомості, дезорієнтація; рідко тяжкий депресивний стан, патологічне заціпеніння, кома, судоми, зміни показників ЕЕГ. Паркінсоноподібний синдром. Порушення з боку ЦНС частіше зустрічаються у дорослих, де їхня частота може приблизно дорівнювати від 30 до 60%.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2° до 8°C

ФОРМА ВИПУСКУ.

ОНКОНАЗЕ - 5: Один флакон у картонній упаковці разом із інструкцією.

ОНКОНАЗЕ - 10: Один флакон у картонній упаковці разом із інструкцією.

Вироблено в Індії:

ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД

Багбанія, Бадді-Налагарх роад,

округ Солан (ХП) -174 101

