

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
от "___" _____ 20__ года
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ОНКОНАЗ**

Торговое название

Онконаз

Международное непатентованное название

L-Аспарагиназа

Лекарственная форма

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 5000 МЕ и 10000 МЕ

Состав

активное вещество: L-аспарагиназа 5000 МЕ и 10000 МЕ.
вспомогательные вещества: маннитол, кислота хлороводородная
0.1 М, вода для инъекций

Описание

Лиофилизированный порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Аспарагиназа.
Код АТХ L01XX02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Максимальная концентрация в плазме крови достигается при внутривенном введении в первые минуты, при внутримышечном введении - через 14-24 часа. 30% препарата связывается с белками плазмы. Аспарагиназа проникает в ретикуло-эндотелиальную систему и медленно расщепляется до неактивных веществ. Период полувыведения при внутривенном введении колеблется от 8 до 30 часов, при внутримышечном введении он составляет 39-49 часов. При ежедневном применении препарата удается поддерживать его достаточный уровень в крови, причем следы фермента можно обнаружить в плазме крови еще в течение 10 суток после окончания курса лечения. В спинномозговой жидкости определяется менее 1% от введенной дозы.

Путь выведения препарата не установлен. В моче препарат появляется только в следовых количествах.

Фармакодинамика

Аспарагиназа – это фермент, катализирующий расщепление аминокислоты – аспарагина, необходимой для жизнедеятельности клеток. Максимум ее активности по подавлению пролиферации отмечается в постмитотической G1-фазе клеточного цикла.

Считается, что действие аспарагиназы основано на снижении уровня аспарагина в лейкемических опухолевых клетках, которые, в отличие от нормальных клеток, не способны синтезировать собственный аспарагин. В результате нарушается синтез белка, а также синтез ДНК и РНК.

Показания к применению

- ☐ острый лимфобластный лейкоз (в комбинации с другими средствами применяют для индукции ремиссии)
- ☐ лимфобластные неходжкинские лимфомы

Использовать аспарагиназу в составе схем поддерживающей терапии не рекомендуется вследствие быстрого развития резистентности к препарату (подавление способности клеток синтезировать аспарагин).

Способ применения и дозы

Аспарагиназа используется как в монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками. В связи с чем в каждом индивидуальном случае при подборе дозы, режима и способа введения следует руководствоваться данными специальной литературы.

Препарат вводится внутривенно в виде инфузии (не менее 30 минут), или внутримышечно. Обычно аспарагиназа назначается детям и взрослым в дозе 5000-10000 МЕ/м² поверхности тела внутривенно или внутримышечно через день или ежедневно до достижения общей дозы не более 400000 МЕ.

При внутримышечном способе введения в одно место следует вводить не более 2 мл раствора аспарагиназы. При необходимости введения более высокой дозы одномоментно приходится делать несколько инъекций.

Приготовление раствора

Порошок растворяется в 4,0 мл воды для инъекций. Для того, чтобы избежать образования пены, струю воды следует медленно влить по внутренней стенке флакона, при растворении не взбалтывать, вращать флакон.

Приготовленный раствор может слабо опалесцировать.

Для внутримышечного введения приготовленный раствор разбавлять не нужно.

Для продолжительной внутривенной инфузии, после растворения согласно инструкции, рассчитанное количество аспарагиназы должно быть разведено в 250-500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Приготовленный раствор годен в течение 8 часов.

Побочные действия

Нежелательные эффекты представлены с учетом частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Очень часто

- ☐ потеря аппетита, тошнота, рвота, спастические боли в области живота, диарея,
- ☐ снижение массы тела
- ☐ реакции гиперчувствительности (сыпь и/или волдыри, затрудненное дыхание)
- ☐ изменение уровня липидов крови, в большинстве случаев без клинических проявлений (повышение или снижение холестерина, повышение триглицеридов, повышение уровня липопротеидов очень низкой плотности и снижение липопротеидов низкой плотности, повышение активности липопротеинлипазы)
- ☐ повышение уровня азота мочевины крови вследствие преренальных метаболических нарушений

- ☐ боль в месте инъекции, отек
- ☐ изменения показателей печени (повышение уровня щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз, аммиака, лактатдегидрогеназы, сывороточного билирубина), жировая инфильтрация печени, гипоальбуминемия, которая может привести к отекам тканей

Часто

- ☐ повышение уровня амилазы крови
 - ☐ миелосупрессия всех трех клеточных линий
 - ☐ кровотечения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, тромбозы вследствие нарушения свертываемости крови
 - ☐ апоплексический инсульт, потеря сознания вследствие нарушения свертываемости крови в сосудах мозга
 - ☐ нарушение функций центральной нервной системы, проявляющееся в виде возбуждения, депрессии, галлюцинаций, спутанности сознания и патологической сонливости, изменения на электроэнцефалограмме (снижение активности альфа-волн, повышенная активность тета- и дельта-волн)
 - ☐ острый панкреатит, нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, сопровождающееся диареей
 - ☐ нарушение эндокринной функции поджелудочной железы с диабетическим кетоацидозом, гиперосмолярной гипергликемией
 - ☐ повышение температуры, боль в спине, суставах, области живота
 - ☐ анафилактический шок, бронхоспазм
- Риск анафилаксии увеличивается при повторном применении. Однако, анафилактический шок возможен и при первом введении. Результаты внутрикожных проб не всегда достоверны в прогнозировании аллергических реакций.

Нечасто

- ☐ повышение уровня мочевины крови (гиперурикемия), гипераммониемия

Редко

- ☐ судороги, тяжелые нарушения сознания, включая кому
- ☐ синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии
- ☐ геморрагический или некротический панкреатит
- ☐ острая почечная недостаточность
- ☐ холестаз, желтуха, некроз клеток печени и печеночная недостаточность с возможным летальным исходом

Очень редко

- ☐ гемолитическая анемия
- ☐ легкий тремор пальцев
- ☐ псевдокистоз поджелудочной железы, панкреатит с летальным исходом, панкреатит с сопутствующим острым паротитом
- ☐ токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
- ☐ транзиторный вторичный гипотиреоз, снижение уровня тироксина-связывающего глобулина, гипопаратиреоз
- ☐ жизнеугрожающая гипертермия
- ☐ развитие инфекций

Противопоказания

- панкреатит на момент лечения или в анамнезе
- ранее отмеченные аллергические реакции на аспарагиназу
- беременность и период лактации
- выраженные нарушения функции печени и почек

Лекарственные взаимодействия

Токсическое действие менее выражено при введении аспарагиназы после преднизолона и винкристина, чем при ее использовании до или во время применения этих лекарственных средств.

Аспарагиназа оказывает на метотрексат и цитарабин, в зависимости от дозировки и момента применения, синергическое или антагонистическое действие.

Предварительное применение метотрексата и цитарабина синергично усиливает эффект аспарагиназы. Если аспарагиназа вводится первой, этот эффект может ослабляться последующим введением метотрексата или цитарабина.

Аспарагиназа может усиливать токсичность других препаратов, влияя на функцию печени.

Применение урикозурических противоподагрических препаратов может увеличивать риск нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты.

В период лечения аспарагиназой следует избегать употребления алкоголя.

Аспарагиназа может вызывать изменения факторов коагуляции. Это может приводить к развитию кровотечений или тромбозов. Необходимо проявлять повышенную осторожность при одновременном назначении аспарагиназы и антикоагулянтов, таких как кумарин, гепарин, дипиридамол, ацетилсалициловая кислота или нестероидные противовоспалительные средства.

Как результат воздействия наиболее часто используемых комбинаций химиотерапии, а также самого заболевания, сопутствующая вакцинация живыми вакцинами может повышать риск серьезного инфицирования. Поэтому иммунизация живыми вакцинами должна проводиться не ранее чем через 3 месяца после завершения курса противолейкемического лечения.

Особые указания

С осторожностью применять при заболеваниях ЦНС, сахарном диабете, острых инфекциях (включая ветряную оспу, герпес, опоясывающий лишай), подагре (в анамнезе), нефролитолазе.

Лечение аспарагиназой следует проводить только под наблюдением специалиста, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Перед началом лечения проводят пробу на индивидуальную переносимость: 0,1 мл раствора, содержащего 10 МЕ аспарагиназы, вводят подкожно в латеральную поверхность плеча. Для контроля одновременно рядом вводят 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида (результат реакции оценивают через 3 часа). При диаметре папулы не более 1 см проба считается отрицательной, и лечение может быть начато.

При внутримышечном введении объем раствора не должен превышать 2 мл, если объем более 2 мл – дозу следует разделить.

Для профилактики развития анафилактикоидных реакций целесообразно дробное введение. В случае аллергических реакций введение аспарагиназы следует немедленно прекратить. Необходимо принятие соответствующих мер: введение антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов и препаратов, стабилизирующих гемодинамику.

Во время лечения необходим систематический контроль картины периферической крови, функции печени, почек, поджелудочной железы, свертывающей системы крови: не менее 1 раза в неделю исследовать содержание глюкозы, протромбина, фибриногена, билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, амилазы и др. ферментов. При резком изменении этих показателей, а также снижении уровня протромбина ниже 60% и концентрации фибриногена менее 3 г/л, увеличении времени свертывания крови, развитии панкреатита лечение следует прекратить и провести необходимую терапию.

Для профилактики развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты в результате распада большого числа лейкоцитов, рекомендуется назначение аллопуринола, увеличение приема жидкости, подщелачивающей мочу. При случайном контакте препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание в течение 15 мин водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа). Токсическое воздействие более выражено у взрослых, чем у детей. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Некоторые побочные действия препарата могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (особенно при одновременном приеме алкоголя).

Передозировка

Симптомы: анафилаксия; гипергликемический статус, который может купироваться инсулинотерапией; нарушения свертываемости крови, которые могут потребовать заместительной терапии свежезамороженной плазмой для снижения риска кровотечения.

Лечение: госпитализация, мониторинг жизненно важных функций, симптоматическая терапия. Специфический антидот неизвестен.

Форма выпуска и упаковка

По 66 мг (для дозировки 5000 ME) и 135,6 мг (для дозировки 10000 ME) помещают в стеклянный бесцветный флакон (тип I ФСША*) вместимостью 5 мл, укупоренный серой бромбутиловой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком с отрывной накладкой розового цвета (для дозировки 5000 ME) и серого цвета (для дозировки 10000 ME) с названием производителя «United Biotech».

По 1 или 5 флаконов помещают в пластиковый поддон.

По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 15 °C

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

United Biotech (P) Ltd.

Village Bagbania, Baddi-Nalagarh Road, District – Solan (H.P.) 174101, India (Индия)

Владелец регистрационного удостоверения

ТОО «KAZBIOTECH», Астана, Республика Казахстан

Наименование организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ConsultAsia»

Адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 165 Б

Круглосуточный телефон: +7 777 805 11 16, Факс: +727-3794258

E-mail: e-mail: pv@consultingasia.kz, zhakishaizhan@mail.ru

Эксперт

Менеджер по регистрации

«EXPERT GROUP »



Горюнова О.