

ОНКОНАЗЕ-ПЕГ

Розчин для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18333/01/02

від 25.09.2020

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: ЮНТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



Пегаспаргаза для ін'єкцій 3750 МО/5мл ОНКОНАЗЕ-ПЕГ (ONCONASE-PEG)	МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ UNITED BIOTEC/UNITED BIOTEC Невідкладна допомога за новим стандартом
	750 МО/1 мл

СКЛАД:

Кожен флакон 5 мл містить:

Пегаспаргази (пегільованої L-Аспарагінази) 3750 МО.

ОПИС

ОНКОНАЗЕ-ПЕГ (ONCONASE-PEG) (Пегаспаргаза) – це модифікована версія ферменту L-Аспарагінази. Для отримання ОНКОНАЗЕ-ПЕГ, L-аспарагіназа модифікується ковалентно кон'югованими одиницями монометоксиполіетиленгліколю (ПЕГ), молекулярною масою 5000, утворюючи активний інгредієнт ПЕГ-L-аспарагіназа.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**Механізм дії**

Механізм дії L-аспарагінази – це ферментативне розщеплення амінокислоти L-аспарагіну на аспарагінову кислоту та гліцин. Зменшення L-аспарагіну в сироватці крові призводить до пригнічення синтезу білка, синтезу ДНК та синтезу РНК особливо у лейкемічних blastах, які не здатні синтезувати L-аспарагін, тим самим зазнаючи апоптозу.

Нормальні клітини, навпаки, здатні синтезувати L-аспарагін і менше зазнають впливу від його швидкого виведення під час лікування ферментом L-аспарагіназою.

Пегіляція не змінює ферментативні властивості L-аспарагінази, але вона впливає на фармакокінетику та імунотоксичність ферменту.

Фармакокінетика**Всмоктування:**

Внутрішньом'язове введення: повільно

Час досягнення максимальної концентрації – 3 - 4 дні

Розподіл:

Внутрішньовенне введення:

Дорослі (які не отримували раніше аспарагіназу) – 2,4 л/м²**Метаболізм:** систематично деградує**Екскреція:**

Напіввиведення:

Внутрішньом'язове введення: приблизно 6 днів; період напіввиведення зменшився приблизно до 3 днів у пацієнтів з попередньою гіперчутливістю до нативної L-аспарагінази

Внутрішньовенне введення: дорослі (які не отримували раніше аспарагіназу): 7 днів

Початок

Зменшення Аспарагінази:

Внутрішньовенне введення (у дорослих, які не отримували раніше аспарагіназу): 2-4 тижні

Внутрішньом'язове введення: приблизно 21 день.

ПОКАЗАННЯ

Гостра лімфобластна лейкемія: терапія ГЛЛ першої лінії

Гостра лімфобластна лейкемія та підвищена чутливість до аспарагінази: Лікування пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) із гіперчутливістю до нативних форм L-аспарагінази.

ДОЗУВАННЯ

Дорослі: гостра лімфобластна лейкемія: 2500 МО/м² вводиться внутрішньом'язово (IM) або внутрішньовенно (IV) не частіше, ніж кожні 14 днів.

Діти: гостра лімфобластна лейкемія: 2500 МО/м² вводиться внутрішньом'язово (IM) або внутрішньовенно (IV) не частіше, ніж кожні 14 днів.

ПІДГОТОВКА ДО ВВЕДЕННЯ

Внутрішньовенне введення: розвести у 100 мл фізіологічного розчину (0.9% розчину натрію хлориду) або 5% декстрози у воді.

Введення

Внутрішньом'язове введення: Потрібно вводити лише глибоко в товщу м'язової тканини. Не вводити більше 2 мл в одне місце ін'єкції; використовувати кілька місць для ін'єкції, якщо обсяг для введення внутрішньом'язово перевищує 2 мл.

Внутрішньовенне введення: Вводити протягом 1 - 2 годин через просточну внутрішньовенну інфузійну лінію; не вводити внутрішньовенно струменем.

СПЕЦІАЛЬНІ КАТЕГОРІЇ

Пацієнти з порушенням функції нирок: Скоріньки Пегаспаргаза – це білок з високою молекулярною масою, він не виводиться нирками, тому не потрібно коригувати дозу для пацієнтів порушенням функції нирок.

Пацієнти з печінковою недостатністю: коригування дози необхідне пацієнтам із тяжкими порушенням функції печінки.

Люди літнього віку: Існує обмежена кількість даних щодо пацієнтів старших 65 років.

Вагітні: категорія C

Годування груддю: відсутні дані про те потрапляє лікарський засіб до грудного молока чи ні.



ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Наявність в анамнезі серйозного тромбозу, пов'язаного з попередньою терапією Аспарагіназою.
- Наявність в анамнезі панкреатиту, пов'язаного з попередньою терапією Аспарагіназою. (Див. Інформацію стосовно панкреатиту в «ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).
- Клінічно важливі геморагічні події, пов'язані з попередньою терапією Аспарагіназою.
- Наявність в анамнезі серйозних алергічних реакцій (наприклад, кропив'янка, системний висип, бронхоспазм, набряк гортані, локальна еритема або набряк, гіпотензія) на Пегаспаргазу.

ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Загальна інформація

Слід ретельно зважувати потенційні переваги та можливі ризики для пацієнта.

Реакції гіперчутливості

Реакції гіперчутливості: повідомлялося про реакції гіперчутливості (наприклад, гостра анафілаксія, бронхоспазм, гіпотензія, набряк гортані, кропив'янка, озноб, висип, місцева еритема або набряк); слід відмінити введення лікарського засобу пацієнтам із серйозними алергічними реакціями.

Ймовірність того, що раніше пацієнт з гіперчутливістю або негіперчутливістю отримав терапію з 8 доз Пегаспаргазу без розвитку реакції гіперчутливості, що обмежує терапію, у клінічних дослідженнях склала відповідно 77 або 98%.

Слід контролювати пацієнтів протягом 1 години після прийому препарату; має бути доступне відповідне реанімаційне обладнання та засоби (наприклад, антигістамінний препарат, адреналін, кисень, кортикостероїд внутрішньовенно).

Коагулопатія

Повідомлялося про коагулопатію, іноді у важкій формі.

Слід виконувати тести на згортання (наприклад, рівень фібриногену, PT, PTT) на початкових рівнях та періодично під час та після терапії. У пацієнтів з важкою або симптоматичною коагулопатією необхідно розпочинати лікування свіжозамороженою плазмою для заміни факторів згортання.

Гіперглікемія

Повідомляється про непереносимість глюкози, іноді незворотною.

У пацієнтів, які отримують Пегаспаргазу, може спостерігатися легка і виражена гіперглікемія. Гіперглікемія, що потребує терапії інсуліном, спостерігалася у 3% пацієнтів, які отримували Пегаспаргазу в клінічних дослідженнях.

Панкреатит

Повідомлялося про панкреатит (іноді фульмінантний і летальний); про часті випадки порушення функції підшлункової залози.

Слід оцінювати пацієнтів з болем у животі на предмет наявності панкреатиту; і відмінити препарат у пацієнтів з панкреатитом.

Тромботичні ускладнення

Повідомлялося про тромботичні ускладнення (наприклад, тромбоз сагітального синуса, тромбоз від центрального венозного катетера, інсульт); слід відмінити препарат у пацієнтів із серйозними тромботичними ускладненнями.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Гіпербілірубінемія та підвищені концентрації ALT та AST трапляються часто. Може виникнути жовтяниця та гіпоальбумінемія, які можуть бути пов'язані з периферичними набряками.

Імунореактивність

Може розвиватися антитіла до Пегаспаргази. Клінічні наслідки розвитку антитіл (наприклад, вплив на фармакокінетику, ризик виникнення алергічних реакцій або ефективність) остаточно не встановлені.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Може взаємодіяти з БЦЖ, Деносуабом, Ехінацією, Лефлуномідом, Наталізумабом, Ніволумабом, Пімекролімусом, Такролімусом, Тристузумабом тощо. Слід застосовувати з обережністю.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Реакції гіперчутливості, коагулопатія, гіперглікемія, підвищена концентрація трансамінази в сироватці крові, гіпербілірубінемія, панкреатит, тромбоз ЦНС.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Повідомлялося про декілька випадків передозування ОНКОНАЗЕ-ПЕГ (ONCONASE-PEG) через випадкові помилки.

Після передозування спостерігалася підвищення печінкових ферментів, висип та гіпербілірубінемія.

Не існує спеціального фармакологічного лікування. У разі передозування пацієнта необхідно ретельно перевірити на наявність ознак та симптомів побічних реакцій та відповідним чином лікувати їх симптоматично та підтримуючою терапією.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при температурі від 2°C до 8°C. Зберігати в захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

ФОРМА ВИПУСКУ

ОНКОНАЗЕ-ПЕГ (ONCONASE-PEG): Один флакон 3750 МО/5 мл у картонній упаковці разом із інструкцією.

Вироблено в Індії:

ЮНТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД
Барбанія, Бадді-Налагарх роад,
офис: Солан (ХТ) -174 101

Погода виробника
МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Не існує жодної допомоги за новим стандартом



ОНКОНАЗЕ-ПЕГ

Розчин для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ ЦА/18333/01/01

від 25.09.2020

**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



ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ

110x142

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

PEGASPARGASE INJECTION 3750 IU/5mL

ONCONASE-PEG

750 IU per mL



COMPOSITION
Each 5ml vial contains:
Pegaspargase (Pegylated L-asparaginase) 3750 IU

DESCRIPTION
ONCONASE-PEG (pegaspargase) is a modified version of the enzyme L-asparaginase. To produce ONCONASE-PEG, L-asparaginase is conjugated with conjugating units of monomethoxypolyethylene glycol (PEG) having a molecular weight of 5,000. The enzyme is formulated as a sterile, lyophilized powder.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
Mechanism of action
The mechanism of action of L-asparaginase is the only 750 IU dose type. It is an asparaginase which results in the degradation of asparagine. Depletion of asparagine in blood serum results in inhibition of protein-synthesis. L-asparaginase also inhibits RNA-synthesis, especially in leukemic blasts which are of the T-cell type. L-asparaginase, thus, undergoes apoptosis.
Normal cells, in contrast, are capable of synthesizing asparagine and are less affected by its depletion. Thus, treatment with pegaspargase is selective against asparaginase.
The Pegylation does not change the enzymatic properties of asparaginase, but influences the pharmacokinetics and the immunogenicity of the enzyme.

Pharmacokinetics
Absorption:
IM: Slow
Time to peak = 3 to 4 days
Distribution:
V_d:
Adults (asparaginase naive) < 0.4 L/m²
Metabolism: Systematically degraded
Excretion:
Half-life elimination:
IM: Approx. 6 days; half-life decreased to approximately 3 days in patients with previous hypersensitivity to natural L-asparaginase.
IV: Adults (asparaginase naive): 7 days
Onset:
Asparaginase depletion:
IV (in asparaginase naive adults) = 2 to 4 weeks
IM: Approx. 21 days.

INDICATION
Acute lymphoblastic Leukemia: First-line treatment of ALL.
Acute lymphoblastic leukemia and hypersensitivity to asparaginase: Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who are hypersensitive to native forms of L-asparaginase.

DOSAGE
Adults: Acute lymphoblastic leukemia: 2500 units/m² body surface (m²) intravenously (IV) or intramuscularly (IM) daily for 14 days.
Pediatric: Acute lymphoblastic leukemia: 2500 units/m² body surface (m²) intravenously (IV) or intramuscularly (IM) daily for 14 days.

PREPARATION FOR ADMINISTRATION
IV: Dilute in 100ml normal saline or dextrose 5% in water.
Administration
IM: Must only be administered as a deep IM injection in a large muscle. Do not exceed 2ml per injection site. Multiple injections should be given at least 2cm apart.
IV: Administer over 1 to 2 hrs through a running IV line. Do not use 0.2 µm filter in IV push.

SPECIAL POPULATIONS
Renal impairment: As pegaspargase is a protein with a high molecular weight, it is not excreted renally or dialyzed. Caution is necessary in patients with renal impairment.
Hepatic impairment: dose adjustment is necessary in patients with severe hepatic impairment.
Elderly: There is limited data available for patients older than 65 years.
Pregnancy: Category C
Lactation: Not known whether it is distributed in to milk or not.



ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ

CONTRAINDICATIONS

- History of serious thrombosis associated with prior deep vein thrombolytic therapy.
- History of pancreatitis associated with prior aspartic protease therapy. (See Pancreatitis under Cautions.)
- Clinically important hemorrhagic events associated with prior aspartic protease therapy.
- History of serious allergic reactions (e.g., urticaria, hypotension, rash, bronchospasm, laryngeal edema, facial erythema or swelling, hypotension) to pepsinogenase.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General Considerations

Carefully weigh potential benefits against possible risks in appropriate use of the risks.

Sensitivity Reactions

Hypersensitivity Reactions: Hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, bronchospasm, hypotension, urticaria, facial erythema or swelling) reported; discontinue the drug if anaphylaxis or other severe allergic reactions.

Probability of a previously hypersensitive or nonhypersensitive patient developing a severe allergic reaction during therapy with pepsinogenase was 77 or 85%, respectively.

Monitor patients for 1 hour after administration of the drug; appropriate resuscitative equipment and agents (e.g., antihistamines, epinephrine, oxygen, IV corticosteroids) should be readily available.

Coagulopathy

Coagulopathy, sometimes severe, reported.

Perform coagulation tests (e.g., fibrinogen levels, PT, PTT) at baseline and periodically during and following therapy in patients with severe or symptomatic coagulopathy; initiate treatment with fresh frozen plasma or platelet transfusion if indicated.

Hyperglycemia

Glucose intolerance, sometimes irreversible, reported.

Mild to severe hyperglycemia may occur in patients receiving pepsinogenase. Hyperglycemia requiring insulin therapy occurred in 25% of patients receiving pepsinogenase in clinical trials.

Pancreatitis

Pancreatitis (sometimes fulminant and fatal) reported; hypocalcemia and hypomagnesemia reported frequently.

Evaluate patients with abdominal pain for pancreatitis; discontinue therapy in patients with pancreatitis.

Thrombotic Events

Thrombotic events (e.g., sagittal sinus thrombosis, cerebral venous thrombosis, stroke) have been reported in some patients receiving pepsinogenase.

Hepatic Effects

Hyperbilirubinemia and elevated ALT and AST concentrations reported frequently; jaundice and hypalbuminemia, which may be associated with peripheral edema, may occur.

Immunogenicity

Antibodies to pepsinogenase may develop. Clinical implications of antibody development (e.g., effect on pharmacokinetics, risk of allergic reactions, or efficacy) not fully established.

DRUG INTERACTIONS

May interact with BCG, Denosumab, Echinacea, Lefamulin, Nilotinib, and B. Bivalirudin, Pimecicromol, Tocilizumab, Trastuzumab, and Sunitinib.

SIDE EFFECTS

Hypersensitivity reactions, coagulopathy, hyperglycemia, elevation of transaminase concentrations, hypocalcemia, hypomagnesemia, pancreatitis, CNS effects, etc.

OVERDOSE

There have been a few cases of overdose due to accidental administration of pepsinogenase with ONCONASE-PEG.

Following overdose, increased liver enzymes, rash and hypocalcemia may have been observed.

There is no specific pharmacological treatment. In case of overdose, supportive care must be carefully monitored for signs and symptoms of overdose; treat and appropriately managed with symptomatic and supportive care.

STORAGE

Store at 2°C to 8°C. Protect from light. Keep out of the reach of children.

PRESENTATION

ONCONASE-PEG is available as a vial of 3750 IU/5mL with appropriate vial. Package insert.

Mfd. in India by :

UNITED BIOTECH (P) LIMITED

Bagbania, Baddi-Nalagarh Road,

Distt. Solan (HP) - 174 101



Unilever

