

UA/19291/01/02
визн 08.04.2022

Для застосування лікування зареєстрованими практикуючими лікарями чи в лікарнях або лабораторіях.

L-АСПАСА

L-Аспарагіназа для ін'єкцій (ліофілізований)

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Рекомендується вводити аспарагіназу пацієнтам лише в умовах стаціонару під наглядом лікаря, який має кваліфікацію та досвід для введення хіміотерапевтичних засобів проти раку через можливість серйозних реакцій, включаючи анафілаксію та раптову смерть. Лікар повинен бути готовим лікувати анафілаксію під час кожного введення препарату. При лікуванні кожного пацієнта лікар повинен ретельно зважити можливість досягнення терапевтичної користі та ризик токсичності. Цей препарат має різні токсичні властивості; тому і з порошком, і з розчином слід поводитися та вводити обережно. Необхідно уникати вдихання пилу або парів і контакту зі шкірою або слизовими оболонками, особливо очей, Спеціальні процедури обробки повинні бути переглянуті перед обробкою та ретельно їх дотримання. Перед введенням з'єднання слід ретельно переглянути наведені нижче дані.

СКЛАД

Кожен флакон містить:

L-аспарагіназа	5000 МО
Гліцин ВР	с.п.

Кожен вихідний канал містить:

L-аспарагіназа	10000 МО
Гліцине ВР	с.п.

ОПИС

L-аспарагіназа — стерильний білий ліофілізований порошок. В якості допоміжних речовин містить гліцин, воду для ін'єкцій. Він містить фермент L-аспарагіну амідогідролазу типу ЕС-2, отриманий з *Escherichia coli*. Активність L-аспарагінази виражається в міжнародних одиницях (МО) відповідно до рекомендації Міжнародного союзу біохімії. Одна міжнародна одиниця L-аспарагінази визначається як кількість ферменту, необхідна для утворення 1 моль аміаку за хвилину при рН 7,3 і 37°C. Питома активність L-аспарагінази становить щонайменше 225 міжнародних одиниць на міліграм білка.

КЛІНІЧНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка

L-аспарагіназа – це білковий фермент, виділений з *Escherichia coli*, який розкладає аспаргін шляхом гідролізу. L-аспарагіназа є амінокислота, яка є однією з базових складових білка целіуар. Оскільки лейкозні клітини не можуть синтезувати аспаргін ендогенно, вони залежать від екзогенного джерела аспарагіну для виживання. L-аспарагіназа гідролізує сироватковий аспаргін до нефункціональної аспарагінової кислоти та аміаку, позбавляючи пухлинні клітини необхідної амінокислоти. Проліферація пухлинних клітин блокується

через переривання аспаргін-залежного синтезу білка. Виснаження аспарагіну при лікуванні L-аспарагіназою призводить до загибелі клітин, нездатних синтезувати аспарагін ендогенно. Завдяки такому особливому механізму дії, перехресна резистентність з іншими цитостатиками, не спостерігається.

Фармакокінетика

Тканинна дифузія L-аспарагінази низька. Він має двофазний період напіввиведення від 8 до 30 годин залежно від суб'єкта. Уявний об'єм розподілу становить від 70% до 80%, відбувається повільне переміщення від судинного до позасудинного, позаклітинного простору. Через 24 години після внутрішньовенного введення дози 1000 МО/кг концентрації в плазмі були від 8 до 20 1 ОД/мл, тоді як концентрації в плазмі після внутрішньовенної ін'єкції були на 50% нижчими.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

- * Гострий лімфобластний лейкоз

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- * Серйозні алергічні реакції на L-аспарагіназу
- * Серйозний тромбоз після попередньої терапії L-аспарагіназою
- * Панкреатит після попередньої терапії L-аспарагіназою
- * Серйозні геморагічні розлади після попередньої терапії L-аспарагіназою

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Рекомендована доза

Рекомендована доза L-аспарагінази становить 6000 л/н*внутрішньом'язово (в/м) або внутрішньовенно (в) рази на тиждень.

Внутрішньошкірний шкірний тест: цей тест слід проводити перед лікуванням L-аспарагіназою та коли L-аспарагіназа fs glen після інтервалу в тиждень або більше між дозами.

Приготування розчину для шкірного тесту: відновіть флакон до утворення розчину з концентрацією 2000 МО/мл, відберіть 0,1 мл і введіть його в інший флакон, що містить 9,9 мл розчинників, щоб отримати 20 МО/мл розчину. Використовуйте 0,1 мл внутрішньошкірної проби. Місце шкірного тесту слід спостерігати щонайменше одну годину на предмет появи флакона або еритеми, будь-який з яких свідчить про позитивний результат реакція.

Негативна реакція шкірної проби не виключає можливості розвитку алергічної реакції.

Десенсибілізація: десенсибілізацію слід проводити перед введенням першої дози аспарагінази на початку терапії в позитивних реакторах та при повторному лікуванні будь-якого пацієнта, у якого така терапія вважається необхідною, після ретельного зважування підвищеного ризику реакцій гіперчутливості. Швидко десенсибілізацію пацієнта можна спробувати за допомогою прогресуючого збільшення кількості аспарагінази, що вводиться внутрішньовенно, за умови вжиття відповідних запобіжних заходів для лікування гострої алергічної реакції. Цей графік починається із загальної введення 1 МО внутрішньовенно та

подвоюється дозу кожні 10 хвилин за умови відсутності реакції, доки загальна сума, що вводиться, не зрівняється із запланованими дозами на цей день. Кількість доз, необхідних для досягнення патентних загальних доз на цей день, розраховується, як наведено в таблиці нижче,

Дозування L-аспарагінази на основі загальної добової потреби

Номер ін'єкції	Доза (МО)	Накопичена загальна доза (МО)
1	1	1
2	2	3
3	4	7
4	8	15
5	16	31
6	32	63
7	64	127
8	128	255
9	256	511
10	512	1023
11	1024	2047 рік
12	2048	4095
13	4096	8191
14	8192	16383
15	16384	32767
16	32768	65535
17	65536	131071
18	131072	262143

[Наприклад, пацієнт вагою 20 кг, який повинен отримати 200 МО/кг (загальна доза 4000 МО), отримує ін'єкцію через 12 під час десенсибілізації.]

Інструкція для адміністрування

Коли L-аспарагіназу вводять внутрішньом'язово, об'єм однієї ін'єкції слід обмежити до 2 мл. Якщо вводиться об'єм, що перевищує 2 мл, слід використовувати два місця для ін'єкції.

При внутрішньовенному введенні введіть L-аспарагіназу протягом періоду більше ніж тридцять хвилин через бічний рукав інфузії натрію хлориду для ін'єкцій або декстрази для ін'єкцій 5% (DW). Викиньте невикористану частину.

Підготовка та заходи безпеки

Для внутрішньом'язового введення відновіть L-аспарагіназу, додавши 1 мл ін'єкції натрію хлориду у флакон на 5000 МО. Для внутрішньовенного введення відновіть L-аспарагіназу, додавши 2,5 мили стерильної води для ін'єкцій або натрію хлориду для ін'єкцій у флакон на 5000 МО.

Для внутрішньом'язового введення відновіть L-аспарагіназу, додавши 2 мл ін'єкції хлориду натрію до 10 000 1 флакона. Для внутрішньовенного введення відновіть L-аспарагіназу, додавши 5 мл стерильної води для ін'єкцій або натрію хлориду для ін'єкцій у флакон на 10 000. Наберіть об'єм відновленої L-аспарагінази, що містить розраховану дозу, у стерильний шприц.

Звичайне струшування під час відновлення не інактивує фермент.

Цей розчин можна використовувати для прямого внутрішньовенного введення протягом 8 годин після відновлення.

Для інфузійного введення розчин слід розводити ізотонічним розчином, натрію хлориду для ін'єкцій або декстрази 5%. Ці розчини слід настоювати протягом 8 годин і тільки якщо вони прозорі.

Після розчинення: відновлений розчин слід зберігати при температурі від 2°C до 8°C. Використовуйте відновлену L-аспарагіназу протягом 8 годин. Лікарські засоби для парентерального введення слід візуально перевіряти на наявність твердих частинок, помутніння або зміни кольору перед введенням, якщо дозволяють розчин і контейнер. Якщо будь-який з них присутній, викиньте розчин.

Однак іноді при стоянні може утворитися дуже невелика кількість драглистих волоконоподібних частинок. Фільтрування через 5,0 мікронний фільтр під час введення видалить частинки без втрати ефективності.

Випадковий контакт: цей препарат може бути контактним подразником, тому поводитися з ним потрібно обережно. У разі контакту промити великою кількістю води

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Недоступно для людини. Гостре внутрішньовенне введення LD50 L-аспарагінази для мишей становило близько 500 000 МО/кг, а для кроликів – близько 22 000 МО/кг.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найпоширеніші: побічні реакції на L-аспарагіназу – це алергічні реакції (включаючи анафілаксію), гіперглікемія, панкреатит, тромбоз центральної нервової системи (ЦНС), коагулопатія, гіпербірубінемія та підвищення рівня трансаміназ.

Часто: азотемія, порушення функції печінки, включаючи гіпербілірубінемію та підвищення рівня трансаміназ.

Рідше: коагулопатія, включаючи збільшення протромбінового часу, збільшення часткового тромбoplastинового зв'язку та зниження фібриногену, білка С, білка S та антитромбіну III. Крововиливи в ЦНС, ефекти з боку центральної нервової системи, включаючи втому, збудження, сонливість, кому, судоми та галюцинації, підвищення АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, білірубину,

Рідко: серйозний тромбоз, включаючи тромбоз сагітального синуса Панкреатит, блискавична або летальна непереносимість глюкози, пригнічення функції кісткового мозку, гіперглікемія з глюкозурією, азотемія, ниркова недостатність.

Імуногенність: як і для всіх терапевтичних білків, існує потенціал імуногенності, що визначається як розвиток зв'язувальних та/або нейтралізуючих антитіл продукту.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАХОДИ ПЕРЕСТОРОГИ

Анафілаксія та серйозні алергічні реакції: серйозні алергічні реакції можуть виникнути у фарбах, які отримують L-аспарагіназу. Ризик серйозних алергічних реакцій вищий у стаціонарних пацієнтів із попереднім впливом L-аспарагінази. Дотримуйтесь патентів протягом однієї години після введення L-аспарагінази в умовах з реанімаційним обладнанням та іншими засобами, необхідними для лікування анафілаксії або, наприклад, адреналіном, киснем, внутрішньовенними стероїдами, антигістамінними препаратами). Припиніть прийом L-аспарагінази пацієнтам із серйозною алергічною реакцією.

Тромбоз: у пацієнтів, які отримують L-аспарагіназу, можуть виникати серйозні тромботичні явища, включаючи тромбоз сагітального синуса.
Припинення L-аспарагінази пацієнтам із серйозними тромботичними явищами,

Панкреатит: у пацієнтів, які отримують L-аспарагіназу, може виникнути панкреатит, у деяких випадках з блискавичним або летальним результатом. Оцініть пацієнтів з болем у животі або ознаками панкреатиту. Припинення L-аспарагінази пацієнтам з панкреатитом,

Непереносимість: у пацієнтів, які отримують L-аспарагіназу, може виникнути непереносимість глюкози. У деяких випадках непереносимість глюкози є незворотною. Контролювати рівень глюкози в сироватці крові.

Коагулопатія: збільшення протромбінового часу, збільшення часткового тромбoplastинового часу та гіперфібриногенемія можуть виникати у пацієнтів, які отримують L-аспарагіназу. Спостерігаються крововиливи в ЦНС. Контролювати параметри згортання крові на початку та періодично під час та після лікування. Лікування свіжозамороженою плазмою для заміни факторів згортання крові у стаціонарних пацієнтів із тяжкою або симптоматичною коагулопатією.

Канцерогенез, мутагенез та порушення фертильності: довгострокових досліджень канцерогенності на тваринах L-аспарагінази не проводили. Жодних відповідних досліджень щодо мутагенного потенціалу Nave не проводилося. L-аспарагіназа не виявляла мутагенного ефекту під час тестування на штам *Salmonella typhimurium* в аналізі Еймса. Досліджень щодо порушення фертильності не проводилося.

Використання в окремих групах населення

Вагітність: Категорія C. Немає адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок. L-аспарагіназу вагітній жінці слід призначати лише за крайньої необхідності.

Годуючим матерям: невідомо, чи виділяється L-аспарагіназа у грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів виділяється з грудним молоком і через можливість серйозних побічних реакцій у немовлят, які годують груддю, L-аспарагінази слід прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення прийому препарату, беручи до уваги важливість препарату для матері.

Застосування у дітей у геріатричному віці: повідомляється, що токсичність аспарагінази є більшою у дорослих, ніж у дітей.

ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

- L-аспарагіназа може зменшити або скасувати дію метотрексату на злоякісні клітини. Цей ефект зберігається до тих пір, поки рівень L-аспарагінази у плазмі крові пригнічується. Не використовуйте метотрексат з L-аспарагіназою або після неї.
- Внутрішньовенне введення L-аспарагінази одночасно або безпосередньо перед курсом вінкристину та преднізолону може підвищити токсичність.
- Взаємодія лікарських/лабораторних тестів: L-аспарагіназа заважає інтерпретації тестів функції щитовидної залози.

ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при температурі від 2°C до 8°C. Захищати від світла. Не заморожувати.

УПАКОВКА

L-АСПАСА (L-аспарагіназа для інєкції) доступна в упаковках, що містять L-аспарагіназу 5 000 МО на флакон і 10 000 МО на флакон.

(логотип) Виготовлений:

Напрод Лайф Саєнсес Пвт Лтд (Naproduct Life Sciences Pvt. Ltd.)
304, Тоун Сентер, Андхері – курла роуд (304, Town Centre, Andheri – Kurla Road), Андхері
(С), Мумбай (Andheri (E), Mumbai) – 400 059.
Підприємство: G-17/1 Корпорація промислового розвитку штату Махараштра (M.I.D.C.)
Бойсар, Тхана (ІНДІЯ) (Boisar, Dist. Thane (INDIA))

L-АСПАСА DS (загальний експорт) (передня сторона)

Розмір розкладеної: 180 x 120 мм

Складення: HF-HF-HF

Розмір складеної: 120 x 22,5 мм

Папір: Century Maplitho, 54 г/см²

Колір: чорний текст на білому папері

Код макета: xxx

Код позиції: xxx

Фарма код: xxx

Розробка упаковки, компанія Naprod:

Макет підготовлений: Sanjeev Khatare		PP номер: xxxx	
Дата схвалення макету:		Дата PP: xxxx	
Відділ розробки макетів	Нормативно-правовий відділ	Відділ маркетингу	P.D. відділ
Виробничий відділ	Відділ контролю якості	Відділ забезпечення якості	Керівник підприємства

L-АСПАСА DS (загальний експорт) (задня сторона)

Розмір розкладеної: 180 x 120 мм

Складення: HF-HF-HF

Розмір складеної: 120 x 22,5 мм

Папір: Century Maplitho, 54 г/см²

Колір: чорний текст на білому папері

Код макета: xxx

Код позиції: xxx

Фарма код: xxx

Розробка упаковки, компанія Naprod:

Макет підготовлений: Sanjeev Khatare		PP номер: xxxx	
Дата схвалення макету:		Дата PP: xxxx	
Відділ розробки макетів	Нормативно-правовий відділ	Відділ маркетингу	P.D. відділ
Виробничий відділ	Відділ контролю якості	Відділ забезпечення якості	Керівник підприємства

UA/19291/01/01
big 08.04.2022

Коротка характеристика лікарського засобу

L- АСПАРАГІНАЗА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ 6666,67 МО/мл

1. Назва лікарського засобу

L-Аспарагіназа для ін'єкцій 6666,67 МО/мл

2. Якісний і кількісний склад

L-аспарагіназа для ін'єкцій 5000 МО/флакон (ліофілізований)

Кожен флакон містить

L-аспарагіназа.....5000 МО Гліцин ВР.....QS

L-аспарагіназа для ін'єкцій 10000 МО/флакон (ліофілізований)

Кожен флакон містить

L-аспарагіназа.....10000 МО Гліцин ВР.....QS

3. Фармацевтична форма

Біла ліофілізована маса.

4. Клінічні особливості

4.1 Терапевтичні показання

L-аспарагіназа показана як компонент протипухлинної комбінованої терапії для лікування гострого лімфобластного лейкозу (ОЛЛ) у дітей від народження до 18 років і дорослих.

4.2 Дозування та спосіб застосування

L-аспаргіназу повинні призначати та вводити лікарі та медичний персонал, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів. Його слід проводити лише в умовах стаціонару, де є відповідне реанімаційне обладнання.

Дозування

L-аспарагіназа зазвичай використовується як частина протоколів комбінованої хіміотерапії з іншими протипухлинними засобами

Дорослі та діти старше 1 року

Рекомендована доза аспарагінази для внутрішньовенного введення становить 5000 одиниць на квадратний метр (од/м²) площа поверхні тіла (BSA), що вводиться кожні третій день. Лікування можна контролювати на основі мінімальної активності аспарагінази в сироватці крові, виміряної через три дні після введення L-аспаргінази. Якщо значення активності аспарагінази не досягають цільових рівнів, можна розглянути можливість переходу на інший препарат аспарагінази.

Діти 0-12 місяців

На підставі обмежених даних рекомендована доза для немовлят така:

- вік до 6 місяців: 6700 ОД/м²BSA,

- вік 6-12 місяців: 7 500 ОД/м²BSA

Дані щодо ефективності та безпеки L-аспаргінази у дорослих обмежені.

Дані щодо ефективності та безпеки L-аспаргінази на етапах післяіндукційного лікування

дуже обмежені.

Особливі групи населення

Порушення функції нирок

Пацієнтам з нирковою недостатністю корекція дози не потрібна.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня коригування дози не потрібно. Однак L-аспаргіназу не слід застосовувати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

Люди похилого віку

Доступні обмежені дані щодо лікування пацієнтів старше 65 років.

Спосіб введення

L-аспарагіназа призначена лише для внутрішньовенної інфузії.

Добова кількість L-аспаргінази, необхідна для кожного пацієнта, може бути розведена в кінцевому об'ємі 50-250 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для інфузій.

Розведений розчин аспарагінази можна настоювати протягом 0,5-2 годин.

Аспарагіназу не можна вводити у вигляді болюсної дози.

Реконституція

Вміст кожного флакона слід розвести в 1-2 мл розчину натрію хлориду (0,9%) для ін'єкцій.

При відновленні з 1 мл отримана концентрація становить 10 000 МО/мл. При відновленні з 2 мл отримана концентрація становить 5000 МО/мл

Повільно додайте розчин натрію хлориду (0,9%) для ін'єкцій. на внутрішню стінку флакона, не розпилюйте безпосередньо на порошок або в нього.

Дайте вмісту розчинитися шляхом обережного перемішування або повороту, підтримуючи флакон у вертикальному положенні, уникаючи контакту розчину з пробкою. Уникайте утворення піни через надмірне або енергійне струшування.

Розчин повинен бути прозорим без видимих часток. При надмірному струшуванні можуть бути помітні дрібні кристалічні або ниткоподібні частинки білкових агрегатів. Якщо є видимі частинки або білкові агрегати, відновлений розчин слід відхилити. Розчин слід ввести протягом 15 хвилин після розчинення. Якщо між розчиненням і введенням не уникнути затримки більше ніж на 15 хвилин, розчин слід набрати в скляний або поліпропіленовий шприц на період затримки. Розчин слід використати протягом 8 годин.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини, будь-якого нативного (непегільованого) препарату аспарагінази E. coli або до будь-якої з перерахованих допоміжних речовин.
- панкреатит.
- Тяжка печінкова недостатність (білірубін > 3 рази верхньої межі норми [ВМН]; трансамінази > 10 разів ВМН).
- Попередня відома коагулопатія (наприклад, гемофілія).
- Панкреатит, серйозна кровотеча або серйозний тромбоз в анамнезі після попередньої терапії аспарагіназою.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи щодо використання

Відстежуваність

Для покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко записати назву та номер серії введеного препарату.

Загальна інформація та моніторинг

Під час лікування аспарагіназою у пацієнтів усіх вікових груп можуть виникнути такі небезпечні для життя ситуації:

- гострий панкреатит,
- гепатотоксичність,
- анафілаксія,
- порушення згортання крові, включаючи симптоматичний тромбоз, пов'язані з використанням центральних венозних катетерів,
- гіперглікемічні стани.

Перед початком терапії слід визначити рівень білірубіну, печінкових трансаміназ та параметрів згортання крові (наприклад, частковий тромбoplastиновий час [ЧТ], протромбіновий час [ПТ], антитромбін III та фібриноген).

Після введення будь-якого препарату аспарагінази рекомендується ретельний моніторинг білірубіну, печінкових трансаміназ, рівня глюкози в крові/сечі, параметрів згортання (наприклад, РТТ, РТ, антитромбін III, фібриноген і D-димер), амілази, ліпази, тригліцеридів та холестерину.

Гострий панкреатит

Лікування аспарагіназою слід припинити у пацієнтів з гострим панкреатитом.

Гострий панкреатит розвивається менше ніж у 10% хворих. У рідкісних випадках виникає геморагічний або некротичний панкреатит. Були поодинокі повідомлення про летальні наслідки. Клінічні симптоми включають біль у животі, нудоту, блювоту та анорексію. Амілаза та ліпаза сироватки зазвичай підвищені, хоча у деяких пацієнтів вони можуть бути

нормальними через порушення синтезу білка.

Пацієнти з тяжкою гіпертригліцеридемією мають підвищений ризик розвитку гострого панкреатиту.

Цим пацієнтам більше не слід приймати будь-які препарати аспарагінази

Гепатотоксичність

У рідкісних випадках описані тяжкі порушення функції печінки, включаючи холестаз, жовтяницю, некроз печінки та печінкову недостатність із летальним наслідком. Необхідно ретельно контролювати показники печінки до та під час лікування аспарагіназою.

Лікування аспарагіназою слід припинити, якщо у пацієнтів розвивається тяжка печінкова недостатність (білірубін > 3 рази перевищує верхню межу норми [ВМН]; трансамінази > 10 разів ВМН), тяжка гіпертригліцеридемія, гіперглікемія або порушення згортання крові (наприклад, тромбоз синусових вен, тяжка кровотеча).

Алергія та анафілаксія

Через ризик розвитку тяжких анафілактичних реакцій аспарагіназу не слід вводити у вигляді болюсної внутрішньовенної ін'єкції.

Можна використати попередній внутрішньошкірний тест або невелику внутрішньовенну тестову дозу. Однак обидві процедури не дозволяють точно передбачити, у яких пацієнтів виникне алергічна реакція.

При виникненні алергічних симптомів застосування аспарагінази необхідно негайно припинити та призначити відповідне лікування, яке може включати антигістамінні та кортикостероїдні препарати.

Порушення згортання крові

Через пригнічення синтезу білка (зниження синтезу факторів II, V, VII, VIII і IX, білків C і S, антитромбіну III [АТ III]), спричиненого аспарагіназою, можуть виникнути порушення згортання, які можуть проявлятися або у вигляді тромбозу, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВС) або кровотеча. Ризик тромбозу, здається, вище, ніж ризик кровотечі. Описані також симптоматичні тромби, пов'язані з використанням центральних венозних катетерів. Приблизно половина тромботичних подій локалізується в судинах головного мозку. Може виникнути тромбоз синусової вени. Ішемічні інсульти зустрічаються рідко. Набуті або генетично знижені фізіологічні інгібітори згортання (білок C, протейн S, антитромбін) також описані стосовно судинних ускладнень.

Важлива частина оцінки параметрів згортання крові до та під час лікування аспарагіназою. У випадках, коли АТ III знижений, слід звернутися за консультацією до фахівця.

Гіперглікемічні стани

Аспарагіназа може спричинити гіперглікемію як наслідок зниження вироблення інсуліну. Крім того, він може зменшити секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози та порушити функцію рецепторів інсуліну.

Синдром зазвичай проходить самостійно. Однак у рідкісних випадках це може призвести до діабетичного кетоацидозу. Цьому ефекту сприяє супутнє лікування кортикостероїдами. Рівні глюкози в сироватці та сечі слід регулярно контролювати та контролювати відповідно до клінічних показань.

Протипухлинні засоби

Знищення пухлинних клітин, спричинене аспарагіназою, може призвести до вивільнення

великої кількості сечової кислоти, що призведе до гіперурикемії. Спільне застосування інших протипухлинних лікарських засобів сприяє цьому ефекту. Агресивне підлужування сечі та застосування алопуринолу можуть запобігти уратній нефропатії.

Глюкокортикоїди

Вищий ризик тромбоутворення під час індукційної терапії аспарагіназою та преднізолоном спостерігався у дітей з генетичним фактором ризику протромбозу (мутації фактора V G1691A, варіація протромбіну G20210A, метилентетрагідрофолатредуктаза [MTHFR] T677T-генотип A, підвищений ліпопротеїн A, гіперпротеїстеїн A).

Протизаплідні засоби

Під час лікування та принаймні 3 місяці після припинення прийому аспарагінази необхідно використовувати ефективну контрацепцію. Оскільки непряму взаємодію між компонентами пероральної контрацепції та аспарагіназою не можна виключити, оральні контрацептиви не вважаються достатньо безпечними в такій клінічній ситуації.

Пацієнти з хромосомою Філадельфії

Ефективність та безпека L-аспарагінази у пацієнтів з хромосомою Філадельфії не встановлені.

Рекомендовані контрольні обстеження для пацієнтів усіх вікових груп

Аспарагізна активність

Вимірювання рівня активності аспарагінази в сироватці або плазмі може проводитися, щоб виключити прискорене зниження активності аспарагінази. Переважно рівні слід вимірювати через три дні після останнього введення аспарагінази, тобто зазвичай безпосередньо перед введенням наступної дози аспарагінази. Низький рівень активності аспарагінази часто супроводжується появою анти-аспарагіназних антитіл. У таких випадках слід розглянути можливість переходу на інший препарат аспарагінази. Спочатку слід отримати консультацію фахівця.

Гіпоальбумінемія

Внаслідок порушення синтезу білка рівень білка в сироватці крові (особливо альбуміну) дуже часто знижується у пацієнтів, які лікуються аспарагіназою. Оскільки сироватковий білок важливий для зв'язування та транспортної функції деяких активних речовин, рівень білка в сироватці крові слід регулярно контролювати.

Гіперамоніємія

Рівень аміаку в плазмі крові слід визначати у всіх пацієнтів з незрозумілими неврологічними симптомами або сильним і тривалим блюванням. У разі гіперамоніємії з тяжкими клінічними симптомами слід розпочати терапевтичні та фармакологічні заходи, які швидко знижують рівень аміаку в плазмі (наприклад, обмеження білка та гемодіаліз), повернути катаболічні стани та збільшити видалення відходів азоту та отримати консультацію спеціаліста.

Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії

Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS) може рідко виникати під час лікування будь-якою аспарагіназою. Цей синдром характеризується при магнітно-резонансній томографії (МРТ) оборотними (від кількох днів до місяців) ураженнями/набряками, переважно в задній частині мозку. Симптоми RPLS, по суті, включають підвищення артеріального тиску, судоми, головні болі, зміни психічного стану та гострі порушення зору (насамперед коркова

сліпота або гомонімна геміанопсія). Неясно, чи RPLS викликаний аспарагіназою, супутнім лікуванням чи основними захворюваннями.

RPLS лікується симптоматично, включаючи заходи щодо лікування будь-яких судом. Може знадобитися припинення або зниження дози імуносупресивних препаратів, що приймаються одночасно. Слід звернутися за порадою до фахівця.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Основні

Аспарагіназа може підвищити токсичність інших лікарських засобів через свій вплив на функцію печінки, наприклад збільшення гепатотоксичності потенційно гепатотоксичних лікарських засобів, підвищення токсичності лікарських засобів, що метаболізуються в печінці або зв'язуються з білками плазми, та змінена фармакокінетика та фармакодинаміка лікарського засобу, зв'язаного з плазмою білки. Тому слід бути обережними пацієнтам, які отримують інші лікарські засоби, що метаболізуються в печінці.

Слід контролювати показники печінки, коли потенційно гепатотоксичні лікарські засоби призначаються одночасно з аспарагіназою.

Мієлосупресивні засоби

Під час лікування схемами, що містять аспарагіназу, може виникнути мієлосупресія, яка потенційно вражає всі три лінії мієлоїдних клітин (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити), та може виникнути інфекція. Супутнє лікування мієлосупресивними лікарськими засобами та лікарськими засобами, які, як відомо, спричиняють інфекції, є основними факторами, тому пацієнтів слід ретельно контролювати щодо ознак та симптомів мієлосупресії та інфекції.

Вінкрисдин

Токсичність вінкрисдину може бути додатковою до токсичності аспарагінази, якщо обидва агенти вводяться одночасно. Тому вінкрисдин слід вводити за 3-24 години до введення аспарагінази, щоб мінімізувати токсичність.

Глюкокортикоїди та/або антикоагулянти

Одночасне застосування глюкокортикоїдів та/або антикоагулянтів з аспарагіназою може підвищити ризик зміни параметрів згортання.

Це може сприяти схильності до кровотечі (антикоагулянти) або тромбозу (глюкокортикоїди). Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні антикоагулянтів (наприклад, кумарин, гепарин, дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати) або глюкокортикоїди.

Метотрексат (МТХ)

Було показано, що пригнічення синтезу білка внаслідок аспарагіназного виснаження аспарагіну послаблює цитотоксичний ефект метотрексату, який вимагає реплікації клітин для його протипухлинної активності. Цей антагонізм спостерігається, якщо аспарагіназу вводять до або одночасно з метотрексатом. І навпаки, протипухлинний ефект метотрексату посилюється, якщо аспарагіназу вводять через 24 години після лікування метотрексатом. Було показано, що ця схема зменшує шлунково-кишкові та гематологічні ефекти метотрексату.

Цитарабін

лабораторіяв пробірців природних умовахдані вказують на те, що ефективність високих доз цитарабіну знижується при попередньому введенні аспарагінази. Однак, коли аспарагіназу вводили після цитарабіну, спостерігався синергетичний ефект. Цей ефект був найбільш

помітним з інтервалом лікування близько 120 годин.

Вакцинація

Одночасна вакцинація живими вакцинами підвищує ризик серйозної інфекції. Тому імунізацію живими вакцинами слід проводити не раніше, ніж через 3 місяці після завершення курсу протилейкемічного лікування.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Вагітність

Даних щодо застосування аспарагінази вагітним жінкам немає. Дослідження репродукції на тваринах із застосуванням аспарагінази не проводилися, але дослідження з препаратами аспарагінази на мишах, щурах, курках та кроликах показали ембріотоксичну та тератогенну дію. Виходячи з результатів досліджень на тваринах та механізму її дії, L-аспаргіназу не слід застосовувати під час вагітності, якщо клінічний стан жінки не вимагає лікування аспарагіназою.

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у чоловіків і жінок

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію та уникати вагітності під час лікування хіміотерапією, що містить аспарагіназу. Оскільки не можна виключити непряму взаємодію між компонентами оральної контрацепції та аспарагінази, оральні контрацептиви не вважаються достатньо безпечними в такій клінічній ситуації. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати інший метод, крім оральних контрацептивів (див. розділ 4.4). Чоловікам слід використовувати ефективні засоби контрацепції та не рекомендувати їм не мати дитини під час прийому аспарагінази. Період часу після лікування аспарагіназою, коли безпечно завагітніти або стати батьком дитини, невідомий. В якості запобіжного заходу рекомендується почекати протягом трьох місяців після завершення лікування. Однак слід також враховувати лікування іншими хіміотерапевтичними засобами.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється аспарагіназа у грудне молоко людини. Оскільки потенційні серйозні побічні реакції можуть виникнути у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, прийом L-аспаргінази слід припинити під час годування груддю.

Народжуваність

Дані про вплив аспарагінази на фертильність у людини відсутні.

4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами

L-аспарагіназа має помірний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами, особливо через його потенційний вплив на нервову та шлунково-кишкову системи

4.8 Побічні реакції

а. Табличний список побічних реакцій

Визначення частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) і дуже рідко ($< 1/10000$). Коли не можна розрахувати дійсну оцінку частоти виникнення небажаної події за наявними даними, частоту таких побічних реакцій класифікують як «невідомо»

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	невідомо	Інфекції
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	часто	Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВС), анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія
Порушення імунної системи	дуже часто	Підвищена чутливість, включаючи почервоніння, висип, гіпотензію, набряк/ангіоневротичний набряк, кропив'янку, задишку
	часто	Підвищена чутливість, включаючи бронхоспазм
	рідко	Анафілактичний шок
Ендокринні порушення	дуже рідко	Вторинний гіпотиреоз, гіпопаратиреоз
Порушення обміну речовин і харчування	дуже часто	гіперглікемія, гіпоальбумінемія
	часто	Гіпоглікемія, зниження апетиту, втрата ваги
	нечасто	гіперурикемія, гіперамоніємія
	рідко	Діабетичний кетоацидоз
Психічні розлади	часто	Депресія, галюцинації, сплутаність свідомості
Розлади нервової системи	часто	Неврологічні ознаки і симптоми, включаючи збудження, запаморочення та сонливість
	нечасто	Головні болі
	рідко	Ішемічний інсульт, синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS), судоми, порушення свідомості, включаючи кому
	дуже рідко	Тремор

Судинні порушення	часто	Особливо тромбоз тромбоз кавернозного синуса або тромбоз глибоких вен, крововилив
Розлади шлунково- кишкового тракту	дуже часто	Діарея, нудота, блювота, біль у животі
	часто	Гострий панкреатит
	рідко	Геморагічний панкреатит, некротичний панкреатит, паротит
	дуже рідко	Панкреатит з летальним наслідком, панкреатичний псевдокіста
Гепатобіліарні порушення	рідко	Печінкова недостатність с потенційно летальний результат, некроз печінки, холестаза, жовтяниця
	невідомо	Стеатоз печінки
Загальні розлади і умови на місці адміністрування	дуже часто	Набряки, втома
	часто	Біль (біль у спині, біль у суглобах)
Розслідування	дуже часто	Підвищення трансаміназ, білірубіну крові, лужної фосфатази крові, крові холестерин, тригліцериди крові, ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), активність ліпопротеїнліпази, сечовина крові, аміак, лактатдегідрогеназа крові (ЛДГ), Зниження антитромбіну III, фібриногену в крові, холестерину в крові, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), загального білка

	часто	Підвищення рівня амілази, ліпази, відхилення електроенцефалограма (ЕЕГ) (знижена активність альфа-хвиль, підвищена активність тета-і дельта-хвиль)
--	-------	--

4.9 Передозування

Про випадки передозування аспарагінази з клінічними симптомами не повідомлялося. Специфічного антидоту не існує. Лікування симптоматичне та підтримуюче.

5 Фармакологічні властивості

5.1 Фармакодинамічні властивості

Аспарагіназа гідролізує аспарагін до аспарагінової кислоти та аміаку. На відміну від нормальних клітин, клітини лімфобластної пухлини мають дуже обмежену здатність до синтезу аспарагіну через значно знижену експресію аспарагінсинтетази. Тому їм потрібен аспарагін, який дифундує з позаклітинного середовища. У результаті аспарагіназного виснаження аспарагіну в сироватці порушується синтез білка в клітинах лімфобластної пухлини.

зберігаючи більшість нормальних клітин. Аспарагіназа також може бути токсичною для нормальних клітин, які швидко

діляться і певною мірою залежать від екзогенного постачання аспарагіну.

Через градієнт концентрації аспарагіну між екстра- та внутрішньосудинним простором рівень аспарагіну згодом знижується також у позасудинних просторах, наприклад, у спинномозковій рідині.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Всмоктування

Аспарагіназа не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, тому L-аспарагіназу необхідно вводити внутрішньовенно.

Розподіл

Аспарагіназа розподіляється переважно у внутрішньосудинному просторі. Середнє (стандартне відхилення, SD) об'єму розподілу в стаціонарному стані (Vdss) становив 2,47 л (0,45 л). Здається, аспарагіназа не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у вимірних кількостях. Медіана (діапазон) максимальних сироваткових концентрацій активності аспарагінази становила 2324 Од/л (1625-4819 Од/ л). Пік (Смакс) активність аспарагінази в сироватці досягається із затримкою приблизно на 2 години після закінчення інфузії.

Після повторного введення аспарагінази в дозі 5000 ОД/м² кожні третій день мінімальний рівень активності аспарагінази в сироватці коливався від 108 до 510 Од/л.

Біотрансформація

Метаболізм аспарагінази не відомий, але вважається, що відбувається через деградацію в ретикуло-гістіоцитарній системі та протеазами сироватки.

Виведення

Середній $\pm$ SD кінцевий період напіввиведення (період напіввиведення) активності

аспарагінази в сироватці був $25,8 \pm 9,9$ год з діапазоном від 14,2 до 44,2 год.

5.3 Доклінічні дані щодо безпеки

Доклінічні дослідження токсичності повторних доз і фармакологічних досліджень безпеки на щурах не виявили особливої небезпеки для людей, за винятком незначного, але значного салуретичного ефекту при дозах нижче рекомендованих для пацієнтів з ОЛЛ/ЛБЛ. Крім того, значення рН сечі та відносна маса нирок підвищувалися при опроміненнях, які вважалися достатньою мірою, що перевищує максимальну експозицію у людини, що вказує на незначне значення для клінічного застосування.

Дані з опублікованих даних щодо аспарагінази роблять мутагенний, кластогенний та канцерогенний потенціал аспарагінази незначним.

Аспарагіназа спричиняла збільшення частоти вад розвитку (у тому числі вад центральної нервової системи, серця та кісткової системи) та загибелі плода при дозах, які подібні або перевищують рекомендовані клінічно (на ОД/м2бази) у ряду видів, включаючи мишу, щура та/або кролика.

6 Фармацевтичні дані

6.1 Перелік допоміжних речовин

Гліцин BP/USP

Вода для ін'єкцій BP/USP

6.2 Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім зазначених

6.3 Термін придатності

24 місяці

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні Зберігати при температурі нижче 2°C і 8°C. Захищати від світла. Не заморожувати.

6.5 Характер та вміст контейнера

L-аспарагіназа для ін'єкцій випускається у флаконі для одноразового використання, що містить L-аспаргіназу 5000 МО/ 10000 МО/флакон.

6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації та інших способах поводження

Для розчинення порошку 3,7 мл води для ін'єкцій обережно розпилюють на внутрішню стінку флакона за допомогою ін'єкційного шприца (не розпилюйте безпосередньо на порошок або в нього).

Розчинення вмісту досягається повільним перевертанням (уникати утворення піни внаслідок струшування). Відновлений розчин може мати невелику опалесценцію.

Будь-який невикористаний продукт або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог

7 Власник реєстраційного посвідчення

-

8 Номер(и) реєстраційного дозволу

-

- 9 Дата першої авторизації/відновлення авторизації
-
10 Дата перегляду тексту NA

180mm

120 mm

Thrombosis: Serious thrombotic events, including sagittal sinus thrombosis can occur in patients receiving L-asparaginase. Discontinue L-asparaginase in patients with serious thrombotic events.

Pancreatitis: Pancreatitis, in some cases (mild or fatal), can occur in patients receiving L-asparaginase. Evaluate patients with abdominal pain for evidence of pancreatitis. Discontinue L-asparaginase in patients with pancreatitis.

Intolerance: Glucose intolerance can occur in patients receiving L-asparaginase. In some cases, glucose intolerance is irreversible. Monitor serum glucose.

Coagulopathy: Increased prothrombin time, increased partial thromboplastin time, and hypofibrinogenemia can occur in patients receiving L-asparaginase. CNS hemorrhages have been observed. Monitor coagulation parameters at baseline and periodically during and after treatment. Initiate treatment with fresh-frozen plasma to replace coagulation factors in patients with severe or symptomatic coagulopathy.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility: No long-term carcinogenicity studies in animals have been performed with L-asparaginase. No relevant studies addressing mutagenic potential have been conducted. L-asparaginase did not exhibit a mutagenic effect when tested against *Salmonella typhimurium* strains in the Ames assay. No studies have been performed on impairment of fertility.

Use in Specific Populations
Pregnancy: Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. L-asparaginase should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Nursing Mothers: It is not known whether L-asparaginase is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from L-asparaginase, a decision should be made to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Geriatric Use: Asparaginase toxicity is reported to be greater in adults than in pediatric patients.

DRUG INTERACTIONS
• L-asparaginase may diminish or abolish methotrexate's effect on malignant cells. This effect persists as long as plasma L-asparaginase levels are suppressed. Do not use methotrexate with or following L-asparaginase.
• Intravenous administration of L-asparaginase concurrently with or immediately before a course of vincristine and prednisone may increase toxicity.
• Drug/Lab test interaction: L-asparaginase interferes with interpretation of thyroid function tests.

STORAGE
Store between 2°C and 8°C. Protect from light. Do not freeze.

PRESENTATION
L-ASPARASE (L-Asparaginase for Injection) are available in packs containing L-Asparaginase 5,000 I.U. per vial and 10,000 I.U. per vial.

Manufactured by :
Naprod Life Sciences Pvt. Ltd.
304, Town Centre, Andheri - Kuria Road,
Andheri (E), Mumbai - 400059.
Works : G-17/1, MID C,
Bolsar Dist - Thane (INDIA).

180 x 120mm

L-Aspase DS (General Export) (Front)

Unfold Size: 180 x 120 mm

Folds: HF-HF-HF

Folded Size: 120 x 22.5mm

Paper: 54 GSM Century Maplitho

Color: Black Text on white paper

Artwork Code: XXX

Item Code: XXX

Pharma Code: XXX

Item Code Artwork Code

L-ASPASE

L-Asparaginase for Injection

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

Lyophilised

WARNING

It is recommended that asparaginase be administered to patients only in a hospital setting under the supervision of a physician who is qualified by training and experience to administer cancer chemotherapeutic agents because of the possibility of severe reactions, including anaphylaxis and sudden death. The physician must be prepared to treat anaphylaxis at each administration of the drug. In the treatment of each patient the physician must weigh carefully the possibility of achieving therapeutic benefit versus the risk of toxicity. This drug has various toxic properties; therefore, both powder and solution must be handled and administered with care. Inhalation of dust or vapors and contact with skin or mucous membranes, especially those of the eyes, must be avoided. Special handling procedures should be reviewed prior to handling and followed diligently. The following data should be thoroughly reviewed before administering the compound.

COMPOSITION

Each vial contains:
L-Asparaginase 5000 I.U.
Glycine BP q.s.

Each vial contains:
L-Asparaginase 10000 I.U.
Glycine BP q.s.

DESCRIPTION

L-asparaginase is sterile, white lyophilised powder. It contains glycine, water for injection as excipients. It contains the enzyme L-asparaginase, which is a glycoprotein, Type EC-2, derived from *Escherichia coli*. L-asparaginase activity is expressed in terms of International Units (IU) to the recommendation of the International Union of Biochemistry. One International Unit of L-asparaginase is defined as that amount of enzyme required to generate 1 μ mol of ammonia per minute at pH 7.3 and 37°C. The specific activity of L-asparaginase is at least 225 International Units per milligram of protein.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacodynamics

L-asparaginase is a protein enzyme extracted from *Escherichia coli* which degrades asparagine by hydrolysis. L-asparaginase is an amino acid which is one of the basic constituents of cellular protein. As leukemic cells cannot synthesize asparagine endogenously, they are dependent on an exogenous source of asparagine for survival. L-asparaginase hydrolyses serum asparagine to nonfunctional aspartic acid and ammonia depriving tumour cells of required amino acid. Tumour cell proliferation is blocked due to interruption of asparagine dependent protein synthesis. Depletion of asparagine treatment with L-asparaginase results in the death of cells. It is not suitable to synthesize asparagine endogenously. Due to this special mechanism of action, cross-resistance with other cytotoxic agents is not observed.

Pharmacokinetics

Tissue diffusion of L-asparaginase is low. It has a biphasic half-life ranging from 8 to 30 hours according to subject. Apparent volume of distribution is 70% to 80%. There is slow movement from vascular to extravascular, extracellular space. 24 hours after an IV dose of 1000 IU/kg, plasma concentrations were 8 to 20 IU/ml, while plasma concentrations after an IM injection were 50% lower.

1234

Pharma Code

front

71.75 mm

Naprod Packaging Development:

Artwork prepared by: Sanjeev Khatri

PP No.:XXX

Artwork Approval Date:

PP Date: XXX

Artwork Dept.	RA Dept.	Mktg. Dept.	P. D. Dept.
Production Dept.	QC Dept.	QA Dept.	Plant Head

180mm

INDICATIONS

- Acute lymphoblastic leukemia

CONTRAINDICATIONS

- Serious allergic reactions to L-asparaginase
- Serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy
- Pancreatitis with prior L-asparaginase therapy
- Serious hemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy

DOSEAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dose

The recommended dose of L-asparaginase is 6000 IU/m² intramuscularly (IM) or intravenously (IV) three times a week, at an interval of a week or more has elapsed between doses.

The skin test solution preparation: Reconstitute the vial to form 20000 IU/ml concentration solution and withdraw 0.1 ml and inject into another vial containing 9.9 ml of diluents to yield 2000 IU/ml solution. Use 0.1 ml for intradermal skin test. The skin test site should be observed for atleast one hour for the appearance of a wheal or erythema either of which indicates a positive reaction.

The negative skin test reaction does not preclude the possibility of the development of an allergic reaction.

Desensitization: Desensitization should be performed before administering the first dose of asparaginase on initiation of therapy in positive reactors and on retreatment of any patient in whom such therapy is deemed necessary after carefully weighing the increased risk of hypersensitivity reactions. Rapid desensitization of the patient may be attempted with progressively increasing amounts of intravenously administered asparaginase provided adequate plasma levels are taken to treat an acute allergic reaction. This schedule begins with a total of 1 IU given intravenously and doubled the dose every 10 minutes provided no reaction has occurred, until the accumulated total amount given equals the desired dose for that day. The number of doses necessary to reach the patients total doses for that day are calculated as given in table below.

L-asparaginase dosing based on total daily requirements		
Injection number	Dose (IU)	Accumulated total dose (IU)
1	1	1
2	2	3
3	4	7
4	8	15
5	16	31
6	32	63
7	64	127
8	128	255
9	256	511
10	512	1023
11	1024	2047
12	2048	4095
13	4096	8191
14	8192	16384
15	16384	32767
16	32768	65535
17	65536	131071
18	131072	262143

120 mm

[For example: A patient weighing 20 kg who is to receive 200 IU/kg (total dose 4000 IU) would receive injection 1 through 12 during desensitization.]

Instructions for Administration

When L-asparaginase is administered IM, the volume at a single injection site should be limited to 2 ml. If a volume greater than 2 ml is to be administered, two injection sites should be used.

When administered IV, give L-asparaginase over a period of not less than thirty minutes through the side arm of an infusion of Sodium Chloride Injection or Dextrose Injection 5% (DSW). Discard unused portion.

Preparation and Handling Precautions

For IM administration, reconstitute L-asparaginase by adding 1 ml Sodium Chloride Injection to the 5000 IU vial. For IV administration, reconstitute L-asparaginase by adding 2.5 ml Sterile Water for Injection or Sodium Chloride Injection to the 5000 IU vial.

For IM administration, reconstitute L-asparaginase by adding 2 ml Sodium Chloride Injection to the 10,000 IU vial. For IV administration, reconstitute L-asparaginase by adding 5 ml Sterile Water for Injection or Sodium Chloride Injection to the 10,000 IU vial. Withdraw volume of reconstituted L-asparaginase containing calculated dose into sterile syringe.

The solution may be used for direct intravenous administration within 8 hours following reconstitution.

For administration by infusion solution should be diluted with isotonic solution, sodium chloride injection or dextrose injection 5%. These solutions should be infused within 8 hours and only if clear.

After reconstitution: The reconstituted solution should be stored at a temperature between 2°C and 8°C. Use reconstituted L-asparaginase within 8 hours. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter, cloudiness or discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If any of these are present, discard the solution. However, occasionally a very small number of gelatinous hair-like particles may develop on standing. Filtration through a 5.0 micron filter during administration will remove the particles with no resultant loss in potency.

Accidental contact: This drug may be a contact irritant; so must be handled with care. In case of contact wash with copious amount of water.

OVERDOSSAGE

Not available in human. The acute intravenous LD50 of L-asparaginase for mice was about 500,000 IU/kg and for rabbits about 22,000 IU/kg.

ADVERSE REACTIONS

Most common: Adverse reactions with L-asparaginase are allergic reactions (including anaphylaxis), hyperglycemia, pancreatitis, central nervous system (CNS) thrombosis, coagulopathy, hyperbilirubinemia, and elevated transaminases.

Common: Azotemia, liver function abnormalities, including hyperbilirubinemia, and elevated transaminases.

Less common: Coagulopathy, including increased prothrombin time, increased partial thromboplastin time, and decreased fibrinogen, protein C, and protein S and antithrombin III. CNS hemorrhages. Central Nervous System effects including fatigue, agitation, somnolence, coma, seizures, and hallucinations, elevation of AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin.

Rare: Serious thrombosis, including sagittal sinus thrombosis, pancreatitis, fulminant or fatal glucose intolerance, bone marrow suppression, hyperglycemia with glucosuria, azotemia, renal insufficiency.

Immunogenicity: As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity, defined as development of binding and/or neutralizing antibodies to the product.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Anaphylaxis and Serious Allergic Reactions: Serious allergic reactions can occur in patients receiving L-asparaginase. The risk of serious allergic reactions is higher in patients with prior exposure to L-asparaginase. Observe patients for one hour after administration of L-asparaginase. In a setting with resuscitative equipment and other agents necessary to treat anaphylaxis (for example, epinephrine, oxygen, intravenous steroids, antihistamines) Discontinue L-asparaginase in patients with serious allergic reactions.

L-Aspase DS (General Export) (Back)

Unfold Size: 180 x 120 mm

Folds: HF-HF-HF

Folded Size: 120 x 22.5mm

Paper: 54 GSM Century Maplitho

Color: Black Text on white paper

Artwork Code: XXXXXX

Item Code: XXXXXXXX

Pharma Code: XXXX

71.75 mm

back

Naprod Packaging Development:

Artwork prepared by: Sanjeev Khatriare		PP No.: xxxxx	
Artwork Approval Date:		PP Date: xxxxx	
Artwork Dept.	RA Dept.	Mktg. Dept.	P. D. Dept.
Production Dept.	QC Dept.	QA Dept.	Plant Head

UA/19291/01/01
big 08.04.2022

Summary of Product Characteristics for

L- ASPARGINASE FOR INJECTION 6666.67 IU/ml

1.Name of the medicinal product

L- Asparaginase for Injection 6666.67 IU/ml

2. Qualitative and quantitative composition

L-Asparaginase for Injection 5000 IU/Vial (Lyophilised)

Each vial contains

L-Asparaginase.....5000 IU

Glycine BP.....Q.S

L-Asparaginase for Injection 10000 IU/Vial (Lyophilised)

Each vial contains

L-Asparaginase.....10000IU

Glycine BP.....Q.S

3. Pharmaceutical form

A white lyophilized mass.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

L-Asparaginase is indicated as a component of antineoplastic combination therapy for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric patients from birth to 18 years and adults.

4.2 Posology and method of administration

L-Asparaginase should be prescribed and administered by physicians and healthcare personnel experienced in the use of antineoplastic products. It should only be given in a hospital setting where appropriate resuscitation equipment is available.

Posology

L-Asparaginase is usually employed as part of combination chemotherapy protocols with other antineoplastic agents

Adults and children older than 1 year

The recommended intravenous dose of asparaginase is 5,000 units per square metre (U/m^2) body surface area (BSA) given every third day.

Treatment may be monitored based on the trough serum asparaginase activity measured three days after administration of L-Asparaginase. If asparaginase activity values fail to reach target levels, a switch to a different asparaginase preparation could be considered.

Children 0 – 12 months old

Based on limited data, the recommended dose in infants is as follows:

- age less than 6 months: 6,700 U/m² BSA,
- age 6 – 12 months: 7,500 U/m² BSA.

Data on efficacy and safety of L-Asparaginase in adults are limited.

Data on efficacy and safety of L-Asparaginase in the post-induction treatment phases are very limited.

Special populations

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment. However, L-Asparaginase should not be used in patients with severe hepatic impairment.

Elderly

Limited data are available for the treatment of patients older than 65 years of age.

Method of administration

L-Asparaginase is for administration by intravenous infusion only.

The daily amount of L-Asparaginase needed per patient can be diluted in a final volume of 50-250 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion. The diluted solution of asparaginase may be infused over 0.5 to 2 hours.

Asparaginase must not be administered as a bolus dose.

Reconstitution

The contents of each vial should be reconstituted in 1 ml to 2 ml of sodium chloride (0.9%) solution for injection.

When reconstituted with 1 mL the resultant concentration is 10,000 IU/mL. When reconstituted with 2 mL the resultant concentration is 5,000 IU/mL

Slowly add the sodium chloride (0.9%) solution for injection. against the inner vial wall, do not squirt directly onto or into the powder.

Allow the contents to dissolve by gentle mixing or swirling maintaining the vial in an upright position, avoiding contact of the solution with the stopper. Avoid froth formation due to excessive or vigorous shaking.

The solution should be clear without any visible particles. Fine crystalline or thread-like wisps of protein aggregates may be visible if shaking is excessive. If there are any visible particles or protein aggregates present the reconstituted solution should be rejected.

The solution should be administered within 15 minutes of reconstitution. If a delay of more than 15 minutes between reconstitution and administration is unavoidable, the solution should be withdrawn into a glass or polypropylene syringe for the period of the delay. The solution should be used within 8 hours.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, any native (non-pegylated) *E. coli*-asparaginase preparation or to any of the excipients listed.
- Pancreatitis.
- Severe hepatic impairment (bilirubin > 3 times upper limit of normal [ULN]; transaminases > 10 times ULN).
- Pre-existing known coagulopathy (e.g. haemophilia).
- History of pancreatitis, serious haemorrhage or serious thrombosis with prior asparaginase therapy.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should clearly be recorded.

General information and monitoring

The following life-threatening situations may arise during asparaginase treatment in patients of all age groups:

- acute pancreatitis,
- hepatotoxicity,
- anaphylaxis,
- coagulation disorders including symptomatic thrombosis related to the use of central venous catheters,
- hyperglycaemic conditions.

Before initiating therapy bilirubin, hepatic transaminases and coagulation parameters (e.g. partial thromboplastin time [PTT], prothrombin time [PT], antithrombin III and fibrinogen) should be determined.

After administration of any asparaginase preparation, close monitoring of bilirubin, hepatic transaminases, blood/urinary glucose, coagulation parameters (e.g. PTT, PT, antithrombin III, fibrinogen and D-dimer), amylase, lipase, triglycerides and cholesterol is recommended.

Acute Pancreatitis

Treatment with asparaginase should be discontinued in patients developing acute pancreatitis. Acute pancreatitis has developed in less than 10% of patients. In rare cases, haemorrhagic or necrotising pancreatitis occurs. There have been isolated reports of fatal outcomes. Clinical symptoms include abdominal pain, nausea, vomiting and anorexia. Serum amylase and lipase are usually elevated, although in some patients they can be normal due to impaired protein synthesis. Patients with severe hypertriglyceridaemia are at increased risk of developing acute pancreatitis.

These patients should no longer be treated with any asparaginase preparation

Hepatotoxicity

In rare cases severe liver impairment has been described, including cholestasis, icterus, hepatic necrosis and hepatic failure with fatal outcome. Liver parameters should be monitored closely before and during treatment with asparaginase.

Treatment with asparaginase should be interrupted if patients develop severe hepatic impairment (bilirubin > 3 times the upper limit of normal [ULN]; transaminases > 10 times ULN), severe hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia or coagulation disorder (e.g. sinus vein thrombosis, severe bleeding).

Allergy and anaphylaxis

Because of the risk of severe anaphylactic reactions asparaginase should not be administered as a bolus intravenous injection.

A previous intracutaneous test or a small intravenous test dose can be used. Both procedures, however, do not allow for predicting accurately which patients will experience an allergic reaction.

If allergic symptoms occur, administration of asparaginase must be discontinued immediately and appropriate treatment given, which may include antihistamines and corticosteroids.

Coagulation disorders

Due to the inhibition of protein synthesis (decreased synthesis of factors II, V, VII, VIII, and IX, proteins C and S, antithrombin III [AT III]) caused by asparaginase, coagulation disorders can occur which can manifest either as thrombosis, disseminated intravascular coagulation (DIC), or bleeding. The risk of thrombosis seems to be higher than the risk of bleeding. Symptomatic thromboses related to the use of central venous catheters have been described, too.

Approximately half of the thrombotic events is localised in cerebral vessels. Sinus vein thrombosis can occur. Ischaemic strokes are rare.

Acquired or genetically decreased physiologic coagulation inhibitors (protein C, protein S, antithrombin) are also described in relation to vascular complications.

Frequent evaluation of coagulation parameters is important before and during asparaginase treatment. Expert advice should be sought in cases where AT III is decreased.

Hyperglycaemic conditions

Asparaginase may induce hyperglycaemia as a consequence of decreased insulin production. Additionally it may decrease insulin secretion from pancreatic β -cells and impair insulin receptor function. The syndrome is generally self-limiting. However, in rare cases it can result in diabetic ketoacidosis. Concomitant treatment with corticosteroids contributes to this effect. Serum and urine glucose levels should be regularly monitored and managed as clinically indicated.

Antineoplastic agents

Asparaginase-induced tumour cell destruction may release large amounts of uric acid, resulting in hyperuricaemia. Co-administration of other antineoplastic medicinal products contributes to this effect. Aggressive alkalisation of the urine and use of allopurinol can prevent urate nephropathy.

Glucocorticoids

A higher risk of thrombosis during induction therapy with asparaginase and prednisone was seen in children with a genetic prothrombotic risk factor (factor V G1691A-mutations, prothrombin G20210A-variation, methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR] T677T-genotype, increased lipoprotein A, hyperhomocysteinaemia).

Contraceptives

Effective contraception must be used during treatment and for at least 3 months after asparaginase discontinuation. Since an indirect interaction between components of the oral contraception and asparaginase cannot be ruled out, oral contraceptives are not considered sufficiently safe in such clinical situation.

Philadelphia chromosome-positive patients

Efficacy and safety of L-Asparaginase have not been established in Philadelphia chromosome-positive patients.

Recommended control examinations for patients of all age groups

Asparaginase activity

Measurement of the asparaginase activity level in serum or plasma may be undertaken in order to rule out accelerated reduction of asparaginase activity. Preferably, levels should be measured three days after the last asparaginase administration, i.e. usually directly before the next dose of asparaginase is given. Low asparaginase activity levels are often accompanied by the appearance of anti-asparaginase antibodies. In such cases, a switch to a different asparaginase preparation should be considered. Expert advice should first be sought.

Hypoalbuminaemia

As a result of impaired protein synthesis, the serum protein level (especially albumin) decreases very commonly in patients treated with asparaginase. Since serum protein is important for the binding and transport function of some active substances, the serum protein level should be monitored regularly.

Hyperammonaemia

Plasma ammonia levels should be determined in all patients with unexplained neurologic symptoms or severe and prolonged vomiting. In case of hyperammonaemia with severe clinical symptoms, therapeutic and pharmacological measures that rapidly reduce plasma ammonia levels (e.g. protein restriction and haemodialysis), reverse catabolic states and increase removal of nitrogen wastes should be initiated and expert advice sought.

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) may occur rarely during treatment with any asparaginase. This syndrome is characterised in magnetic resonance imaging (MRI) by reversible (from a few days to months) lesions/oedema, primarily in the posterior region of the brain. Symptoms of RPLS essentially include elevated blood pressure, seizures, headaches, changes in mental state and acute visual impairment (primarily cortical blindness or homonymous hemianopsia). It is unclear whether the RPLS is caused by asparaginase, concomitant treatment or the underlying diseases.

RPLS is treated symptomatically, including measures to treat any seizures. Discontinuation or dose reduction of concomitantly administered immunosuppressive medicinal products may be necessary. Expert advice should be sought.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

General

Asparaginase may increase the toxicity of other medicinal products through its effect on liver function, e.g. increased hepatotoxicity with potentially hepatotoxic medicinal products, increased toxicity of medicinal products metabolised by the liver or bound to plasma proteins and altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicinal product bound to plasma proteins. Therefore, caution should be exercised in patients receiving other medicinal products metabolised by the liver.

Hepatic parameters should be monitored when potentially hepatotoxic medicinal products are given concomitantly with asparaginase.

Myelosuppressive agents

During treatment with asparaginase-containing regimens, myelosuppression, potentially affecting all three myeloid cell lineages (erythrocytes, leukocytes, thrombocytes), and infections can occur. Concomitant treatment with myelosuppressive medicinal products and those known to cause infections are major contributing factors and patients should be carefully monitored for signs and symptoms of myelosuppression and infection.

Vincristine

The toxicity of vincristine may be additive with that of asparaginase if both agents are administered concomitantly. Therefore, vincristine should be given 3 to 24 hours before administration of asparaginase in order to minimise toxicity.

Glucocorticoids and/or anticoagulants

Concomitant use of glucocorticoids and/ or anticoagulants with asparaginase may increase the risk of a change in coagulation parameters.

This can promote tendency to bleeding (anticoagulants) or thrombosis (glucocorticoids). Caution is therefore needed when anticoagulants (e.g. coumarin, heparin, dipyridamole, acetylsalicylic acid or nonsteroidal anti-inflammatory medicinal products) or glucocorticoids are given at the same time.

Methotrexate (MTX)

Inhibition of protein synthesis secondary to the asparaginase-induced depletion of asparagine has been shown to attenuate the cytotoxic effect of MTX which requires cell replication for its antineoplastic activity. This antagonism is observed if asparaginase is administered prior to or concurrently with methotrexate. Conversely, the antitumour effects of methotrexate are enhanced when asparaginase is administered 24 hours following methotrexate treatment. This regimen has been shown to reduce the gastrointestinal and haematological effects of methotrexate.

Cytarabine

Laboratory *in vitro* and *in vivo* data indicate that the efficacy of high-dose cytarabine is reduced by prior administration of asparaginase. However, when asparaginase was given after cytarabine a synergistic effect was observed. This effect was most prominent with a treatment interval of about 120 hours.

Vaccination

Concomitant vaccination with live vaccines increases the risk of serious infection. Immunisation with live vaccines should therefore take place at the earliest 3 months after completion of the course of antileukaemic treatment.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of asparaginase in pregnant women. No reproduction studies in animals with asparaginase were performed but studies with asparaginase preparations in mice, rats, chicken and rabbits have shown embryotoxic and teratogenic effects. Based on results from animal studies and its mechanism of action, L-Asparaginase should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with asparaginase.

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential have to use effective contraception and avoid becoming pregnant while being treated with asparaginase-containing chemotherapy. Since an indirect interaction between components of the oral contraception and asparaginase cannot be ruled out,

oral contraceptives are not considered sufficiently safe in such clinical situation. A method other than oral contraceptives should be used in women of childbearing potential (see section 4.4). Men should use effective contraceptive measures and be advised to not father a child while receiving asparaginase. The time period following treatment with asparaginase when it is safe to become pregnant or father a child is unknown. As a precautionary measure it is recommended to wait for three months after completion of treatment. However, treatment with other chemotherapeutic agents should also be taken into consideration.

Breast-feeding

It is unknown whether asparaginase is excreted into human breast milk. Because potential serious adverse reactions may occur in breast-feeding infants, L-Asparaginase should be discontinued during breast-feeding.

Fertility

No human data on the effect of asparaginase on fertility are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

L-Asparaginase has moderate influence on the ability to drive and use machines, especially through its potential effects on the nervous and gastrointestinal systems

4.8 Undesirable effects

a. Tabulated list of adverse reactions

Frequency definitions: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$) and very rare ($< 1/10000$). When no valid estimate of the incidence rate for an adverse event from available data can be calculated, the frequency of such ADR has been classified as "Not known"

System organ class	Frequency	Adverse Reactions
Infections and infestations	Not known	Infections
Blood and lymphatic system disorders	Common	Disseminated intravascular coagulation (DIC), anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
Immune system disorders	Very common	Hypersensitivity including flushing, rash, hypotension, oedema/angioedema, urticaria, dyspnoea
	Common	Hypersensitivity including bronchospasm

	Rare	Anaphylactic shock
Endocrine disorders	Very rare	Secondary hypothyroidism, hypoparathyroidism
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperglycaemia, hypoalbuminaemia
	Common	Hypoglycaemia, decreased appetite, weight loss
	Uncommon	Hyperuricaemia, hyperammonaemia
	Rare	Diabetic ketoacidosis
Psychiatric disorders	Common	Depression, hallucination, confusion
Nervous system disorders	Common	Neurological signs and symptoms including agitation, dizziness and somnolence
	Uncommon	Headaches
	Rare	Ischaemic stroke, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), convulsion, disturbances in consciousness including coma
	Very rare	Tremor
Vascular disorders	Common	Thrombosis especially cavernous sinus thrombosis or deep vein thrombosis, haemorrhage
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, nausea, vomiting, abdominal pain
	Common	Acute pancreatitis
	Rare	Haemorrhagic pancreatitis, necrotising pancreatitis, parotitis
	Very rare	Pancreatitis with fatal outcome, pancreatic pseudocyst

Hepatobiliary disorders	Rare	Hepatic failure with potentially fatal outcome, hepatic necrosis, cholestasis, jaundice
	Not known	Hepatic steatosis
General disorders and administration site conditions	Very common	Oedema, fatigue
	Common	Pain (back pain, joint pain)
Investigations	Very common	Increase in transaminases, blood bilirubin, blood alkaline phosphatase, blood cholesterol, blood triglyceride, very low density lipoprotein (VLDL), lipoprotein lipase activity, blood urea, ammonia, blood lactate dehydrogenase (LDH), Decrease in antithrombin III, blood fibrinogen, blood cholesterol, low density lipoprotein (LDL), total protein
	Common	Increase in amylase, lipase, abnormal electroencephalogram (EEG) (reduced alpha wave activity, increased theta and delta wave activity)

4.9 Overdose

No case of asparaginase overdose with clinical symptoms has been reported. There is no specific antidote. Treatment is symptomatic and supportive.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Asparaginase hydrolyses asparagine to aspartic acid and ammonia. In contrast to normal cells, lymphoblastic tumour cells have a very limited capacity for synthesising asparagine because of a significantly reduced expression of asparagine synthetase. Therefore, they require asparagine which diffuses from the extracellular environment. As a result of asparaginase-induced asparagine depletion in serum, protein synthesis in lymphoblastic tumour cells is disturbed while

sparing most normal cells. Asparaginase may also be toxic to normal cells that divide rapidly and are dependent to some degree on exogenous asparagine supply.

Due to the asparagine concentration gradient between the extra- and intravascular space, asparagine levels are subsequently also reduced in the extravascular spaces, e.g. the cerebrospinal fluid.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Asparaginase is not absorbed by the gastrointestinal tract, thus L-Asparaginase must be given intravenously.

Distribution

Asparaginase is distributed mainly within the intravascular space. The mean (Standard Deviation, SD) of the volume of distribution at steady state (V_{dss}) was 2.47 l (0.45 l).

Asparaginase does not seem to penetrate the blood-brain barrier in measurable amounts.

Median (range) maximum serum concentrations of asparaginase activity were 2,324 U/l (1,625-4,819 U/l). Peak (C_{max}) of asparaginase activity in serum was reached with a delay of approximately 2 hours after the end of the infusion.

After repeated administration of asparaginase at a dose of 5,000 U/m² every third day, trough asparaginase activity levels in serum ranged from 108 to 510 U/l.

Biotransformation

The metabolism of asparaginase is not known but thought to occur via degradation within the reticulo-histiocytic system and by serum proteases.

Elimination

The mean $\pm$ SD terminal half-life (elimination half-life) of asparaginase activity in serum was 25.8 ± 9.9 h, with a range between 14.2 and 44.2 h.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical repeat-dose toxicity and safety pharmacology studies in rats revealed no special hazard for humans, except a slight but significant saluretic effect at doses below the recommended dose for ALL/LBL patients. Additionally, the urinary pH value and the relative weight of kidneys were increased at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Evidence from published data with asparaginase renders the mutagenic, clastogenic and carcinogenic potential of asparaginase negligible.

Asparaginase caused an increase in the incidence of malformations (including those of the central nervous system, heart and skeletal system) and foetal death at doses that are similar to or in excess of those proposed clinically (on a U/m^2 basis) in a number of species including the mouse, rat and/or rabbit.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Glycine BP/USP

Water for Injection BP/USP

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Store below 2°C and 8°C .

Protect from light. Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

L- Asparaginase for Injection is available in single-use vial containing L- Asparaginase 5000 IU/10000 IU/ vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

To dissolve the powder, 3.7 ml of water for injections are carefully squirted against the inner wall of the vial with an injection syringe (do not squirt directly on or into the powder). Dissolution of the contents is achieved by slow turning (avoid froth formation due to shaking). The reconstituted solution may exhibit a slight opalescence.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

7. Marketing authorisation holder

-

8. Marketing authorisation number(s)

-

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

-

10. Date of revision of the text

NA