

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

АСПАРАГИНАЗА, 5000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

АСПАРАГИНАЗА, 10000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аспарагиназа

АСПАРАГИНАЗА, 5000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 5000 МЕ аспарагиназы*.

1 мл раствора после восстановления содержит 2500 МЕ аспарагиназы.

АСПАРАГИНАЗА, 10000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 10000 МЕ аспарагиназы*.

1 мл раствора после восстановления содержит 2500 МЕ аспарагиназы.

*В состав субстанции входит маннитол в количестве 25 мг на 5000 МЕ аспарагиназы и 50 мг на 10000 МЕ аспарагиназы.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Ллиофильно-высушенная масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АСПАРАГИНАЗА показан к применению:

- острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у взрослых и детей;
- неходжкинская лимфома у детей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение аспарагиназой должно проводиться только врачом-онкогематологом, имеющим опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Перед началом или возобновлением терапии для снижения риска возникновения реакции гиперчувствительности, опосредованной IgE, необходимо предварительно провести игольный (прик) тест или внутрикожную пробу с препаратом.

Проведение игольного (прик) теста: 1 каплю готового к применению раствора препарата (см. раздел «Приготовление раствора препарата») наносят зондообразным инструментом на внутреннюю поверхность предплечья и прокалывают эпидермис стерильной иглой через каплю. Следует избегать появления крови. Через 3 минуты каплю препарата удаляют. Результат реакции оценивают через 20 минут: в случае появления гиперемии и/или крапивницы от лечения аспарагиназой следует отказаться.

Проведение внутрикожной пробы: проводят последовательно несколько внутрикожных инъекций аспарагиназы, постепенно увеличивая концентрацию препарата (путем приготовления серии соответствующих разведений раствора). Поскольку сообщалось о реакциях гиперчувствительности, опосредованных не только IgE, но также IgG и IgM, перед внутривенным введением препарата рекомендовано проведение внутривенной пробы (1000 МЕ внутривенно в виде короткой инфузии за 1 час до начала введения основной дозы препарата).

Режим дозирования

В режиме монотерапии, если не назначено иначе, суточная доза для внутривенного введения у взрослых и детей составляет в среднем 200 МЕ/кг массы тела или 6000 МЕ/м² поверхности тела. В зависимости от индивидуального клинического ответа, суточная доза может быть увеличена до 1000 МЕ/кг и более.

Возможно введение и более высоких разовых доз (1500 МЕ/кг или 45000 МЕ/м² и более), особенно в случае, если препарат вводится не ежедневно (например, дважды в неделю).

При применении в таких дозах препарат необходимо вводить только внутривенно.

Обычно аспарагиназа применяется в комбинированной химиотерапии вместе с другими цитостатиками. При этом способ введения, дозы и продолжительность лечения определяются соответствующим протоколом терапии.

При внутримышечном введении суточные дозы составляют обычно от 100 до 400 МЕ/кг массы тела или 3000-12000 МЕ/м² поверхности тела.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения определяется индивидуально согласно протоколу химиотерапии. Однако, в случае возникновения серьёзных побочных эффектов или тяжелых органных нарушений, следует рассмотреть необходимость прерывания терапии.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат АСПАРАГИНАЗА вводится внутримышечно (в/м) или с помощью внутривенных (в/в) инфузий в течение нескольких часов.

При этом в одно место внутримышечно следует вводить не более 5000 МЕ аспарагиназы в 2 мл раствора. При необходимости введения большей разовой дозы необходимо провести несколько инъекций в разные места.

Инструкции по восстановлению и разбавлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аспарагиназе и маннитулу в составе препарата, аспарагиназе, полученной из штаммов *E. Coli* в анамнезе;
- Аллергические реакции на аспарагиназу, полученную из штаммов *E. Coli*, и/или на один из компонентов препарата;
- Панкреатит в настоящее время или в анамнезе, поскольку имеются случаи развития острого геморрагического панкреатита после введения аспарагиназы;
- Выраженные нарушения функции печени (концентрация билирубина в сыворотке крови, превышающая более чем в 3 раза, верхнюю границу нормы, активность трансаминазы превышающая более чем в 10 раз верхнюю границу нормы);
- Коагулопатия в анамнезе (например, гемофилия);
- Тяжелые кровотечения или тромбозы в анамнезе на фоне или после терапии аспарагиназой.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС), сахарный диабет и другие гипергликемическими состояниями, острые инфекции (включая ветряную оспу, герпес, опоясывающий лишай), подагра и гиперурикемические состояния, нефролитиаз, нарушения свёртываемости крови.

Антитела к аспарагиназе

В связи с потенциальной нейтрализующей активностью антител к аспарагиназе, их выработка может сопровождаться снижением активности аспарагиназы. В таких случаях следует рассмотреть возможность перехода на другой препарат аспарагиназы.

Для исключения ускоренного снижения активности аспарагиназы следует определять активность аспарагиназы в сыворотке или в плазме крови.

Гиперчувствительность

В ходе терапии могут развиваться реакции гиперчувствительности к аспарагиназе включая опасную для жизни анафилаксию, в том числе у пациентов с повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам аспарагиназы, получаемой из *E.coli*. Другие реакции гиперчувствительности могут включать ангионевротический отек, отек губ, отек глаз, эритему, снижение артериального давления, бронхоспазм, одышку, зуд и сыпь (см. разделы 4.2, 4.3. и 4.8.).

На фоне лечения аспарагиназой могут возникнуть следующие жизнеугрожающие осложнения: анафилаксия; гипергликемические состояния, поддающиеся лечению инсулином; нарушения свертываемости крови, требующие проведения заместительной терапии с использованием свежзамороженной плазмы для уменьшения риска развития кровотечения.

Рекомендуемые контрольные обследования и меры предосторожности

Перед началом лечения необходимо провести исследования функции почек и определить концентрацию электролитов, трансаминаз, глюкозы и белка в крови.

После начала лечения препаратом АСПАРАГИНАЗА рекомендуется регулярное проведение анализа крови с подсчетом форменных элементов крови, контролем электролитов, веществ, выделяемых с мочой, концентрации глюкозы в крови и моче, параметров гемостаза (активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, концентрации антитромбина и D-димера), амилазы и липазы крови, щелочной фосфатазы, билирубина, аммиака, триглицеридов, холестерина,

при необходимости – липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с момента начала терапии до полной нормализации данных показателей.

Контроль форменных показателей крови и физикальное обследование должны выполняться каждые 4 недели в течение первого года после завершения терапии, ежеквартально в течение 2-го и 3-го года, затем каждые полгода.

Риск развития реакций гиперчувствительности повышается по мере увеличения числа введенных доз препарата. Однако в редких случаях аллергические реакции могут возникать при первом введении аспарагиназы.

У некоторых пациентов образование антител к аспарагиназе, нейтрализующих ее действие, может протекать без клинических проявлений гиперчувствительности. Тем не менее, наличие таких антител может приводить к ускоренной инактивации и ускоренной элиминации аспарагиназы из организма («тихая инактивация» аспарагиназы). Для выявления гиперчувствительности или снижения эффективности терапии вследствие «тихой инактивации» в ходе лечения рекомендуется периодически выполнять определение концентрации аспарагиназы в крови, например, с помощью тест-системы Asparaginase Activity Assay Kit.

Отрицательные результаты проведенных перед началом лечения внутрикожных тестов не исключают возможности развития анафилактических реакций.

В зависимости от клинического течения заболевания могут потребоваться дополнительные исследования.

Нарушения со стороны иммунной системы

В случае появления во время терапии аспарагиназой симптомов аллергических реакций лечение препаратом следует немедленно прекратить. В зависимости от тяжести развившихся аллергических реакций необходимо провести соответствующие лечебные мероприятия: введение антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и, если необходимо, препаратов, стабилизирующих гемодинамику. В большинстве случаев лечение может быть продолжено путем перехода на другой препарат аспарагиназы.

Влияние на гемопоэз

Аспарагиназа может вызывать от легкой до средней степени тяжести миелосупрессию всех трех ростков гемопоэза; в целом, это не имеет какого-либо клинического значения для проводимого лечения

Нарушения свертываемости крови

Риск тромбозов возрастает с увеличением времени после завершения лечения. Следует иметь в виду, что причиной вышеуказанных расстройств в системе свертывания крови, помимо аспарагиназы, могут являться сопутствующее лечение другими миелосупрессивными препаратами, а также само заболевание.

Повышенный риск тромбоза был описан у детей с мутациями фактора свертывания крови V, резистентностью к активированному протеину С или пониженной концентрацией протеина S, антитромбина III или протеина C в сыворотке крови. У таких пациентов по возможности следует избегать использования центральных венозных катетеров, поскольку это может повысить имеющийся риск тромбоэмболических осложнений. При проведении индукционной терапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом центральный венозный катетер, по возможности, следует устанавливать после завершения лечения аспарагиназой.

При проведении лабораторного контроля показателей свертываемости крови возможно выявление признаков нарушения системы свертывания крови и фибринолиза, например, снижение концентрации фибриногена, факторов свертывания крови IX, XI, антитромбина III, протеина C и плазминогена, а также повышение концентрации фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фрагментов 1 и 2 протромбина, и продуктов расщепления фибриногена (D-димеров). Фибриноген можно рассматривать как показатель контроля про- и антикоагуляционной системы. При значительном снижении концентрации фибриногена или антитромбина III следует оценить необходимость проведения селективной заместительной терапии. Антитромбин III назначают в виде инфузии в дозе 100 % минус текущая концентрация в сыворотке крови, измеренная в процентах, умножить на значение массы тела в кг. Фибриноген вводится в виде свежезамороженной плазмы в дозе 10-15 мл/кг массы тела. Тромбоцитопения и сепсис увеличивают риск кровотечения.

Влияние на нервную систему

В редких случаях возможно развитие обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома. Симптомы лейкоэнцефалопатического синдрома главным образом

проявляются в виде повышения артериального давления, судорог, головной боли, изменения психического состояния и острого нарушения зрения (преимущественно корковая слепота или трактусовая гемианопия). Лечение лейкоэнцефалопатического синдрома проводят симптоматически. Основными мероприятиями в этих случаях являются антигипертензивная терапия и купирование судорог с помощью противосудорожных препаратов. Также рекомендуется снижение дозы либо прерывание иммуносупрессивной лекарственной терапии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Имеются отдельные сообщения об образовании псевдоцист поджелудочной железы (в течение времени до 4 месяцев после окончания лечения). В этой связи пациентам необходимо проводить соответствующие обследования (например, УЗИ) в течение 4 месяцев после последнего введения аспарагиназы. Поскольку точный патогенез образования псевдоцист не известен, в таких случаях может быть рекомендовано только симптоматическое лечение.

В литературе сообщалось о 2-х случаях развития паротита, не связанного с панкреатитом; после прекращения введения аспарагиназы симптомы паротита разрешились в течение нескольких дней.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Часто наблюдаемые изменения эндокринной функции поджелудочной железы проявляются в основном в виде нарушений метаболизма глюкозы. При этом могут развиваться как диабетический кетоацидоз, так и гиперосмолярная гипергликемия, которые обычно поддаются лечению препаратами инсулина. К факторам риска развития гипергликемии относятся возраст старше 10 лет, избыточная масса тела, синдром Дауна. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы может вызывать диарею.

Гипераммониемия

Аспарагиназа способствует быстрому превращению аспарагина и глутамина в аспарагиновую и глутаминовую кислоты, причем аммоний является общим побочным продуктом обеих реакций (см. раздел 5.1.). Следовательно, внутривенное введение аспарагиназы может привести к резкому повышению концентрации аммония в сыворотке после введения препарата.

Симптомы гипераммониемии часто носят преходящий характер и могут включать: тошноту, рвоту, головную боль, головокружение и сыпь. В тяжелых случаях может развиваться энцефалопатия с нарушением функции печени или без нее, особенно у пожилых людей, что может быть опасным для жизни или приводить к летальному исходу. При наличии симптомов гипераммониемии следует тщательно контролировать концентрацию аммония.

Нарушения метаболизма и питания

Изменение концентрации сывороточных липидов может быть вызвано сопутствующим применением глюкокортикостероидов.

При значительном повышении данных показателей (например, при концентрации триглицеридов > 2000 мг/дл) рекомендовано проводить тщательный мониторинг из-за повышенного риска развития панкреатита.

Общие расстройства

Повышение температуры тела, в большинстве случаев проходящее спонтанно, может наблюдаться через 2-5 часов после введения аспарагиназы. Часто наблюдаемая боль в суставах, спине, в области живота, обычно бывает ассоциирована с аллергическими реакциями и панкреатитом. В очень редких случаях отмечалась жизнеугрожающая гиперпирексия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нарушение синтеза белков может приводить к снижению концентрации сывороточных протеинов. У большинства пациентов в ходе лечения возможно развитие дозозависимого снижения концентрации сывороточного альбумина. Наиболее часто нарушения затрагивают α_2 и β фракции альбумина, тогда как фракция α_1 остается неизменной. Поскольку концентрация сывороточного альбумина имеет существенное значение для связывания и транспорта некоторых лекарственных средств, необходим контроль сывороточного альбумина, особенно при проведении комбинированной химиотерапии. Как результат гипоальбуминемии могут развиваться отеки.

Во время или после окончания лечения аспарагиназой может повышаться концентрация сывороточной амилазы. В таких случаях дальнейшее лечение аспарагиназой должно быть приостановлено.

Контрацепция

Во время терапии препаратом и в течение 3 месяцев после ее завершения пациентам следует воздерживаться от половой жизни или использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Винкристин: повышенная токсичность и повышенный риск анафилактических реакций могут быть связаны с применением винкристина одновременно или непосредственно перед введением аспарагиназы.

Преднизолон: применение преднизолона совместно с аспарагиназой может повышать риск нарушений в системе свертывания крови (в том числе снижение концентрации фибриногена и антитромбина III).

Метотрексат и цитарабин: могут взаимодействовать с аспарагиназой различным образом: предшествующее введение этих препаратов может синергично усиливать эффект аспарагиназы; введение метотрексата и цитарабина после аспарагиназы может антагонистически ослаблять её действие.

Антикоагулянты: применение аспарагиназы может провоцировать развитие кровотечений и/или тромбозов. Поэтому необходимо проявлять осторожность при одновременном применении препарата с такими антикоагулянтами, как кумарин, гепарин, дипиридамол, а также с ацетилсалициловой кислотой, другими нестероидными противовоспалительными препаратами.

Вакцинация: в результате воздействия комбинированной химиотерапии, а также влияния самого заболевания, сопутствующая вакцинация живыми вакцинами повышает риск развития серьезных инфекций. Поэтому иммунизация живыми вакцинами должна проводиться не ранее чем через 3 месяца после завершения курса противоопухолевого лечения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины в детородном возрасте должны применять эффективные средства контрацепции и избегать наступления беременности во время проведения схем химиотерапии, включающих аспарагиназу, и в течение 3 месяцев после ее завершения. Мужчинам также рекомендуется применение эффективных мер контрацепции во время терапии препаратом и в течение 3 месяцев после ее завершения (см. раздел 4.4)

Беременность

При проведении доклинических исследований аспарагиназы на мышах, крысах, кроликах выявлены эмбриотоксические и тератогенные эффекты. Аспарагиназа не должна применяться при беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли аспарагиназа в грудное молоко. Лечение аспарагиназой следует прекратить во время грудного вскармливания

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения препаратом АСПАРАГИНАЗА необходимо избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Аспарагиназа является чужеродным для организма белком и может вызывать иммунологические реакции. Кроме того, применение аспарагиназы может приводить к нарушениям в органах и системах организма, в которых осуществляется интенсивный синтез белков (особенно в печени и поджелудочной железе). Поскольку аспарагиназа обычно используется в комбинации с другими лекарственными средствами, часто бывает трудно определить причинно-следственную связь между применением препарата и той или иной побочной реакцией.

Табличное резюме нежелательных реакций

Обозначения частоты возникновения нежелательных реакций, применяемое в приведенной ниже таблице: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто

($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	частота неизвестна	развитие инфекций
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	часто	миелосупрессия всех трех ростков гемопоэза от легкой до средней степени тяжести; нарушения свертываемости крови вследствие изменений в процессах синтеза белков; кровотечения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС синдром), тромбозы; приблизительно половина случаев тяжелых кровотечений и тромбозов наблюдается в сосудах головного мозга и может приводить к развитию таких нарушений, как инсульт, судороги, потеря сознания
	очень редко	гемолитическая анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	очень часто	аллергические реакции: местная эритема, крапивница, затруднение дыхания
	часто	анафилактический шок, бронхоспазм
<i>Эндокринные нарушения</i>	часто	нарушение эндокринной функции поджелудочной железы, сопровождающееся диабетическим кетоацидозом; гиперосмолярная гипергликемия
	очень редко	транзиторный вторичный гипотиреоз, снижение концентрации тироксинсвязывающего глобулина, гипопаратиреоз
<i>Нарушения метаболизма и</i>	очень часто	изменения концентрации липидов крови

<i>питания</i>		(повышение или снижение концентрации холестерина, повышение концентрации триглицеридов, повышение концентрации липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышение активности липопротеиновой липазы). В большинстве случаев данные метаболические нарушения не сопровождаются клиническими проявлениями; повышение концентрации азота мочевины крови вследствие внепочечных нарушений метаболизма
	нечасто	гиперурикемия, гипераммониемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	часто	нарушения функций ЦНС: возбуждение, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания и сонливость (нарушения сознания умеренной тяжести), нарушения показателей электроэнцефалограммы (снижение активности альфа-волн, повышение активности тета - и дельта-волн); возможной причиной этих явлений может являться гипераммониемия
	редко	судороги и тяжелые нарушения сознания, включая кому; синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии
	очень редко	тремор пальцев
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	очень часто	желудочно-кишечные расстройства от легкой до средней степени тяжести, такие как анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в области живота,

		диарея и снижение массы тела
	часто	острый панкреатит, нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, сопровождающиеся диареей
	нечасто	паротит
	редко	геморрагический или некротический панкреатит
	очень редко	псевдоцистоз поджелудочной железы, панкреатит с летальным исходом, панкреатит с сопутствующим острым паротитом
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	очень часто	изменения активности печёчных ферментов (дозонезависимое повышение концентрации щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, сывороточного билирубина), гипераммониемия, жировая инфильтрация печени, гипоальбуминемия, которая в комплексе с другими факторами может привести к развитию отеков
	редко	холестаз, желтуха, некроз клеток печени и печеночная недостаточность с возможным летальным исходом
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	очень часто	реакции гиперчувствительности (см. «Нарушения со стороны иммунной системы»)
	очень редко	токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих</i>	редко	острая почечная недостаточность

<i>путей</i>		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	очень часто	боль в месте инъекции, отеки
	часто	повышение температуры тела, болевой синдром (боль в спине, суставах, в абдоминальной области)
	очень редко	жизнеугрожающая гиперпирексия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	часто	увеличение концентрации амилазы в сыворотке крови

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Специалистам в области здравоохранения рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

«Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://roszdravnadzor.gov.ru/>».

4.9. Передозировка

До настоящего времени не сообщалось о случаях передозировки аспарагиназы.

Специфический антидот не известен.

Лечение: госпитализация, мониторинг жизненно важных функций, симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме крови достигается при внутривенном введении в первые минуты, при внутримышечном введении – через 14-24 часа.

Распределение

30 % препарата связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Аспарагиназа проникает в ретикуло-эндотелиальную систему и медленно расщепляется до неактивных веществ.

Элиминация

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5000 МЕ или 10000 МЕ действующего вещества во флаконы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 6 мл, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми с крышками пластиковыми.

На флаконы наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 флаконов в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 контурную ячейковую упаковку, содержащую 5 флаконов, или 1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора препарата

Для приготовления раствора препарата во флакон при помощи шприца аккуратно медленной струей вливают по внутренней стенке 2,0 мл (флакон 5000 МЕ) или 4,0 мл (флакон 10000 МЕ) воды для инъекций.

Нельзя направлять водную струю непосредственно на лиофилизат!

Для растворения содержимого необходимо медленно вращать флакон, не встряхивая,

чтобы избежать образования пены.

Полученный раствор может слабо опалесцировать. Восстановленный раствор: прозрачный бесцветный раствор.

Приготовленный таким образом раствор является готовым к применению для внутримышечного введения и дальнейшего разведения в этом случае не требует.

Для проведения непрерывной капельной инфузии рассчитанное количество аспарагиназы разводят в 250-500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы и вводят внутривенно в течение нескольких часов.

Инструкция по использованию

1. Персонал должен быть обучен тому, как обращаться с лекарственным препаратом и как его перемещать (беременные сотрудники должны быть отстранены от работы с данным лекарственным препаратом).
2. Должны соблюдаться асептические условия.
3. Должны соблюдаться процедуры правильного обращения с противоопухолевыми средствами.
4. При работе с препаратом АСПАРАГИНАЗА рекомендуется использовать одноразовые перчатки и защитную одежду.
5. Весь инвентарь, использованный для введения препарата или уборки, включая перчатки, должен быть помещен в мешки для утилизации медицинских отходов высокого класса риска для сжигания при высокой температуре.

Данное лекарственное средство может оказывать раздражающее действие при контакте. В связи с этим лиофилизат должен использоваться с особой осторожностью. Не допускайте вдыхания паров препарата или его контакта с кожей и слизистыми оболочками (в особенности глаз); при попадании препарата на кожу, слизистые оболочки или в глаза промойте их большим количеством воды в течение не менее 15 минут.

Утилизация отходов

Препарат АСПАРАГИНАЗА предназначен только для однократного введения. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ИРВИН 2», Российская Федерация.

140000, Московская область, г. Люберцы ул. Котельническая, д.13, помещение 11,
комната 1.

Тел./факс: +7 (495) 800-77-87.

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории
Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Российской Федерации:

ООО «ИРВИН 2», Российская Федерация.

115230, г. Москва, 1-й Нагатинский проезд, дом 10, стр. 1, а/я 332.

Тел./факс: +7 (495) 800-77-87.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)**

Дата первой регистрации в Российской Федерации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АСПАРАГИНАЗА доступна на
информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-
коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>