

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.08.2021 № 1768
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18776/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.10.2021 № 2326

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ОНКАСПАР®
(ONCASPAR)

Склад:

діючі речовини: пегаспаргаза (pegaspargase);
1 флакон містить 3750 МО пегаспаргази;
після відновлення в 1 мл розчину міститься 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл);
допоміжні речовини: натрію гідрофосфат, гептагідрат (дигідрат); натрію дигідрофосфат,
дигідрат; натрію хлорид; сахароза; натрію гідроксид (для коригування рН); кислота
хлористоводнева (для коригування рН).

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби, інші антинеопластичні засоби, пегаспаргаза. Код АТХ: L01XX24.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Механізм дії L-аспарагінази полягає у ферментному розщепленні амінокислоти L-аспарагіну на аспарагінову кислоту та амоній. Нестача L-аспарагіну в крові призводить до інгібування синтезу білку, синтезу ДНК та синтезу РНК, зокрема, в лейкоцихних бластних клітинах, не здатних до синтезу L-аспарагіну, через що відбувається їх апоптоз.

Навпроти, нормальні клітини, здатні до синтезу L-аспарагіну, є менш чутливими до його швидкого розпаду на фоні терапії із застосуванням ферменту L-аспарагінази. ПЕГилування не змінює ферментні властивості L-аспарагінази, але впливає на фармакокінетичні властивості та імуногенність цього ферменту.

Фармакодинамічні ефекти. Антилейкемічний ефект L-аспарагінази пов'язаний із постійним зменшенням L-аспарагіну в крові та спинномозковій рідині (СМР).

Клінічна ефективність і безпека.

Ефективність та безпеку препарату Онкаспар® оцінювали за даними трьох клінічних досліджень при застосуванні препарату Онкаспар®, порошок для ін'єкцій/інфузій в якості терапії першої лінії пацієнтів з ГЛЛ: до дослідження SSG-1962 було включено пацієнтів із стандартним ризиком ГЛЛ; в дослідження AALL07P4 було включено пацієнтів із високим ризиком ГЛЛ; в дослідження DFCSI 11-001 було включено пацієнтів із стандартним та високим ризиком ГЛЛ.

Оцінка ефективності препарату Онкаспар® в терапії пацієнтів з ГЛЛ з рецидивом/рефрактерним захворюванням та клінічною алергічною реакцією на нативну L-аспарагіназу *E. coli* в анамнезі ґрунтується на сукупних даних 94 пацієнтів 6-ти відкритих досліджень [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 та ASP-001C/003C].

Перша лінія терапії (пацієнти з ГЛЛ без реакції підвищеної чутливості до нативної L-аспарагінази *E. coli*).

Безпеку та ефективність препарату Онкаспар® оцінювали за даними відкритого, багатоцентрового, рандомізованого дослідження з активним контролем (Дослідження CCG-1962). В цьому дослідженні 118 дітей віком від 1 до 9 років з ГЛЛ стандартного ризику, які не отримували лікування раніше, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до груп отримання препарату Онкаспар® або нативної L-аспарагінази *E. coli* в курсі комбінованої терапії. Онкаспар® вводили внутрішньом'язово, дозою 2500 МО/м² площі поверхні тіла на 3-й день 4-тижневої індукційної фази та на 3-й день кожної з двох 8-тижневих відкладених фаз інтенсифікації. Нативну L-аспарагіназу *E. coli* вводили внутрішньом'язово в дозі 6000 МО/м² площі поверхні тіла 3 рази на тиждень, в цілому, вводили 9 доз протягом індукційної фази та 6 доз в кожній з відкладених фаз інтенсифікації.

Первинна оцінка ефективності ґрунтувалась на демонстрації однакового зниження вмісту аспарагіну (за кількістю та тривалістю) в групах застосування препарату Онкаспар® та нативної L-аспарагінази *E. coli*. Передбаченою протоколом метою було зниження вмісту аспарагіну в сироватці крові до концентрації ≤ 1 μ моль. Кількість пацієнтів з таким рівнем зниження була однаковою в обох досліджуваних групах протягом усіх 3 фаз терапії у передбачені протоколом часові точки.

В усіх фазах терапії концентрація аспарагіну в сироватці крові знижувалась протягом 4-х днів після введення першої дози аспарагінази у відповідній фазі терапії, та залишалась на низькому рівні протягом приблизно трьох тижнів в обох групах застосування препарату Онкаспар® та нативної L-аспарагінази *E. coli*.

Концентрацію аспарагіну в СМР визначали у 50 пацієнтів протягом індукційної фази. Вміст аспарагіну в СМР знизився, з середньої концентрації 3,1 мкмоль до початку терапії до 1,7 мкмоль на 4-й день ± 1 та до 1,5 мкмоль через 25 ± 1 днів після введення препарату Онкаспар®. Ці результати є подібними до отриманих в групі нативної L-аспарагінази *E. coli*. Інформація щодо виживаності без подій (ВБП) пацієнтів з груп отримання препарату Онкаспар® та нативної L-аспарагінази *E. coli* наведена в табл. 2, дизайном дослідження CCG-1962 не була передбачена оцінка різниці показників ВБП.

Таблиця 2:

Показники виживаності без подій(ВБП) через 3, 5 та 7 років (Дослідження CCG-1962)

| | Онкаспар® | Нативна L-аспарагіназа <i>E. coli</i> |
|------------------------------------|----------------|--|
| 3-річний рівень ВБП, % (95% ДІ) | 83 (73, 93) | 79 (68, 90) |
| 5-річний рівень ВБП, % (95% ДІ) | 78 (67, 88) | 73 (61, 85) |
| 7-річний рівень ВБП, % (95% ДІ) | 75 (63, 87) | 66 (52, 80) |

В дослідженні CCG-1962 найчастішими побічними реакціями були інфекції, включаючи 2 загрозливі для життя інфекції (у 1 пацієнта з кожної з груп). В цілому, частота та тип побічних реакцій ступеня 3 та 4 були однаковими в обох групах. У двох пацієнтів з групи застосування препарату Онкаспар® розвинулись алергічні реакції в період фази відкладеної інтенсифікації №1 (алергічна реакція 1 ступеня та кропив'янка 3 ступеня).

Було проведено пілотне дослідження з включенням пацієнтів із щойно встановленим діагнозом, віком від 1 до < 31 року, з високим ризиком ГЛЛ В-клітин попередників (Дослідження AALL07P4). Це було відкрите, контрольоване, рандомізоване, порівняльне дослідження пегильованої аспарагінази та препарату Онкаспар®, як складових багатокомпонентної хіміотерапії в першій лінії лікування пацієнтів з ГЛЛ. Критерієм за вмістом лейкоцитів були: а) вік 1-10 років: кількість лейкоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл; б) вік 10-30 років: будь-яка кількість лейкоцитів; в) проведення попередньої стероїдної терапії: будь-яка кількість лейкоцитів. Не включали пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію, за винятком стероїдів та інтратекального введення цитарабіну. В цілому, в дослідження було включено 166 пацієнтів; 54 пацієнтів було рандомізовано до групи, яка отримувала препарат Онкаспар® в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла, та 11 пацієнтів – до групи досліджуваного засобу пегильованої аспарагінази. Онкаспар® вводили в/в в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла, в фазах індукції, консолідації, відкладеної інтенсифікації та фазі проміжної підтримуючої терапії, пацієнтам із високим ризиком ГЛЛ, які отримували посилену терапію за протоколом Берлін-Франкфурт-Мюнстер. Кількість пацієнтів в групі, яка отримувала препарат Онкаспар® з негативним статусом за мінімальним залишковим захворюванням (МЗЗ) (< 0,1% лейкемічних клітин у кістковому мозку) 29-й день індукційної фази становила 80 % (40/50). Після 4-х років показники ВБП та загальної виживаності (ЗВ) в групі застосування препарату Онкаспар® становили 81,8 % [95 % ДІ: 62,9-91,7 %] та 90,4 % [95 % СІ: 78,5-95,9 %] відповідно. В цілому, в групі застосування препарату Онкаспар® частота випадків реакції підвищеної чутливості, незалежно від ступеня тяжкості, становила 5,8 %, анафілактичних реакцій – 19,2 %, а панкреатиту – 7,7 %. Частота випадків фебрильної нейтропенії 3 ступеня та вище становила 15,4 %.

Дослідження DFCl 11-001 яке триває та яке проводить Інститут раку Дана-Фарбер (DFCl), є активно контрольованим, рандомізованим, багатоцентровим дослідженням результатів в/в застосування досліджуваного продукту, пегильованої аспарагінази у порівнянні із результатами застосування препарату Онкаспар®, в терапії дітей та підлітків віком від 1 до < 22 років з щойно встановленим діагнозом ГЛЛ, які отримують хіміотерапію у зв'язку з ГЛЛ за протоколом DFCl. Загалом, було рандомізовано 239 пацієнтів, 237 з яких отримували досліджуваний засіб (146 чоловіків та 91 жінка), з них 119 пацієнтів (115 з діагнозом ГЛЛ) отримували Онкаспар®, по 2500 МО/м². Засіб вводили в фазі індукції (7-й день) і надалі через кожні 2 тижні, протягом, в цілому, 30 тижнів післяіндукційної терапії. Рандомізацію пацієнтів було стратифіковано за ризиком (стандартний/високий/дуже високий ризик), як В-клітинної, так і Т-клітинної ГЛЛ. Кількість пацієнтів з групи препарату Онкаспар® з низьким МЗЗ після індукційної фази (< 0,001 виявленого захворювання) на 32-й день становило 87,9 % (80/91). Однорічна частота ВБП становила 98,0 % [95 % ДІ: 92,3; 99,5]; однорічна ЗВ становила 100 % [95 % ДІ: 100; 100] в даному дослідженні.

Пацієнти з ГЛЛ, у яких спостерігались реакції підвищеної чутливості до нативної L-аспарагінази E. Coli.

У 6-ти відкритих дослідженнях оцінювали результати застосування препарату Онкаспар® в зв'язку із рецидивним/рефрактерним гематологічним захворюванням. В ході цих досліджень, в цілому, 94 пацієнти з діагнозом ГЛЛ та клінічною алергічною реакцією на нативну L-аспарагіназу E. coli в анамнезі отримували Онкаспар®. Один пацієнт отримував Онкаспар® в дозах 250 та 500 МО/м² площі поверхні тіла, внутрішньовенно. Решта пацієнтів отримували засіб в дозі по 2000 або 2500 МО/м² площі поверхні тіла, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Пацієнти отримували Онкаспар®, як окремий препарат або в складі багатокомпонентної хіміотерапії. В цілому, в 5-ти дослідженнях, дані яких було проаналізовано, у 65 пацієнтів, які отримували Онкаспар®, за критерієм найбільшої терапевтичної відповіді протягом усього дослідження, повну ремісію спостерігали у 30 пацієнтів (46 %), часткова ремісія у 7 пацієнтів (11 %) та гематологічне покращення у 1 пацієнта (2 %). В іншому дослідженні, до якого було включено 29 пацієнтів з ГЛЛ та реакцією підвищеної чутливості, які отримували Онкаспар®,

оцінювали відповідь в індукційній фазі у 11 пацієнтів. З них 3 пацієнти (27 %) досягли повної ремісії, 1 пацієнт (9 %) – часткової ремісії, 1 пацієнт (9 %) – гематологічного покращення та у 2 пацієнтів (18 %) спостерігали ознаки терапевтичної ефективності. Терапевтичну ефективність визначали, як клінічне покращення, яке не відповідало критеріям іншого позитивного результату. В період фази підтримуючої терапії було оцінено дані 19 пацієнтів, з яких 17 пацієнтів (89 %) досягли повної ремісії, у 1 пацієнта (5 %) спостерігали ознаки терапевтичної ефективності.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості препарату Онкаспар® зумовлені активністю аспарагінази, яку визначали методами ферментного аналізу після в/м (CCG-1962) та в/в (AALL07P4, DFCI 11-001) введення.

В дослідженні CCG-1962 середня активність аспарагінази досягала максимального значення 1 МО/мл на 5-й день після ін'єкції. Середній період напіввиведення після абсорбції у місці ін'єкції становила 1,7 доби, а період напіввиведення – 5,5 доби. Показники об'єму розподілу після досягнення динамічної рівноваги та кліренсу, згідно з оцінкою, становили 1,86 л/м² та 0,169 л/м² на добу, відповідно.

В дослідженні AALL07P4, ФК параметри після одноразового введення дози 2500 МО/м² в/в в індукційній фазі розраховували методами некомпартментного ФК аналізу, із використанням послідовно отриманих зразків плазми крові, результати наведені в Таблиці 3.

Виявлена тенденція до нижчих значень C_{max} та AUC препарату Онкаспар® у чоловіків, пацієнтів із більшим ІМТ та пацієнтів віком >10 років. В індукційній фазі, після в/в введення препарату Онкаспар® в разовій дозі 2500 МО/м², активність аспарагінази становила $\geq 0,1$ МО/мл та зберігалась протягом до 18 днів після введення у 95,3 % пацієнтів.

Таблиця 3: Фармакокінетичні параметри після одноразового в/в введення лікарського засобу Онкаспар® в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в індукційній фазі (N=47; Дослідження AALL07P4)

| ФК параметри | Середнє Арифметичне (СВ) |
|---|--------------------------------|
| C_{max} (ММО/мл)* | 1638 (459,1) |
| T_{max} (год.)* | 1,25 (1,08; 5,33) [†] |
| AUC _{0-t} (мод·доба/мл)* | 14810 (3555) |
| AUC _{0-∞} (ММО·доба/мл) [‡] | 16570 (4810) |
| $t_{1/2}$ (доба) [‡] | 5,33 (2,33) |
| CL (л/доба) [‡] | 0,2152 (0,1214) |
| V _{ss} (л) [‡] | 1,95 (1,13) |

* N=47 пацієнтів, дані яких придатні для аналізу.

[†] медіана (10^й, 90^й процентиль).

[‡] N= 46 пацієнтів, дані яких придатні для аналізу.

В дослідженні DFCI 11-001, оцінку активності аспарагінази здійснювали після одноразового в/в введення препарату Онкаспар® в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в фазі індукції та через кожні 2 тижні протягом післяіндукційної фази. Протягом індукційної фази активність аспарагінази становила $\geq 0,1$ МО/мл та зберігалась у 93,5 % пацієнтів протягом 18 днів після введення. Протягом післяіндукційної фази мінімальна (найнижча) активність аспарагінази на рівні понад 0,4 МО/мл зберігалась у 100 % пацієнтів від 7 тижня до 25 тижня. Ці результати свідчать про те, що коли Онкаспар® вводять в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла одноразово або багаторазово через кожні 2 тижні, клінічно значуща активність аспарагінази зберігається протягом усього інтервалу між введеннями (тобто, протягом 2 тижнів).

Пацієнти із щойно встановленим діагнозом ГЛЛ отримували одну в/м ін'єкцію препарату Онкаспар® (2500 МО/м² площі поверхні тіла) або нативну аспарагіназу *E. coli* (25

000 МО/м² площі поверхні тіла), або *Erwinia* (25 000 МО/м² площі поверхні тіла). Період напіввиведення препарату Онкаспар® з плазми крові був статистично вірогідно довшим (5,7 днів) ніж період напіввиведення нативної аспарагінази *E. coli* (1,3 доби) та *Erwinia* (0,65 доби). Негайна клітинна загибель лейкемічних клітин *in vivo*, визначена флуоресцентним забарвленням родаміном, була однаковою після введення усіх 3-ох препаратів L-аспарагінази.

Пацієнти з ГЛЛ з кількома рецидивами отримували або Онкаспар®, або нативну аспарагіназу *E. coli* під час курсу індукційної терапії. Онкаспар® вводили в/м в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла на 1-й день та 15-й день індукції. Середній період напіввиведення препарату Онкаспар® становив 8 діб у пацієнтів без реакції підвищеної чутливості (AUC 10,35 МО/мл/добу), та 2,7 доби у пацієнтів з реакцією підвищеної чутливості (AUC 3,52 МО/мл/добу).

Особливі категорії пацієнтів

Дизайн контрольованих досліджень не передбачав проведення оцінки фармакокінетичних властивостей препарату Онкаспар® при введенні особливим категоріям пацієнтів. За результатами популяційної фармакокінетичної оцінки препарату Онкаспар®, яка ґрунтувалась на даних досліджень AALL07P4 (в/в), DFCI 11-001 (в/в) та CCG-1962 (в/м), було встановлено, що кліренс (лінійний та насичуваний) зростає приблизно пропорційно площі поверхні тіла, а зростання об'єму розподілу було більш пропорційним до площі поверхні тіла. Статистично вірогідна різниця ФК характеристик при введенні чоловікам та жінкам за результатами цього аналізу ідентифікована не була.

Вплив ниркової та печінкової недостатності на ФК характеристики препарату Онкаспар® не оцінювали. Оскільки пегаспаргаза є білком з високою молекулярною масою, вона не виводиться нирками, отже зміну фармакокінетичних характеристик при введенні препарату Онкаспар® пацієнтам із нирковою недостатністю не очікують.

Оскільки протеолітичні ферменти, відповідальні за метаболічне перетворення препарату Онкаспар®, представлені в усіх тканинах, точна роль печінки невідома; менше з тим, не очікують, що погіршення печінкових функцій становитиме клінічно значущу проблему при застосуванні препарату Онкаспар®.

Дані щодо пацієнтів літнього віку відсутні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Онкаспар® показаний як компонент антинеопластичної комбінованої терапії при гострому лімфатичному лейкозі (ГЛЛ) у дітей від народження до 18 років, а також дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

- Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини;
- печінкова недостатність тяжкого ступеня (рівень білірубіну у > 3 рази перевищує верхню межу норми [ВМН]; трансаміназ – у > 10 разів вищий за ВМН);
- серйозний тромбоз в анамнезі при проведенні попередньої терапії із застосуванням L-аспарагінази;
- панкреатит в анамнезі, в тому числі панкреатит, пов'язаний із попередньою терапією із застосуванням L-аспарагінази (див. розділ «Особливості застосування»);
- серйозні геморагічні події в анамнезі, пов'язані із попередньою терапією із застосуванням L-аспарагінази (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі заходи безпеки.

Онкаспар® може викликати подразнення при контакті. Отже, при поводженні з препаратом необхідна особлива обережність. Слід уникати вдихання парів та контакту зі шкірою і слизовими оболонками, зокрема, очей; у випадку потрапляння препарату в очі,

на шкіру або слизові оболонки, слід негайно змити великою кількістю води; змивати потрібно протягом, принаймні, 15 хвилин.

Онкаспар® призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення, після відновлення засобу. Перед введенням порошок слід відновити розведенням у 5,2 мл води для ін'єкцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інструкції із поводження.

1. Персонал повинен пройти навчання щодо поводження та застосування лікарського засобу (жінок в період вагітності не слід допускати до роботи з цим лікарським засобом).
2. Слід використовувати асептичні методи.
3. Слід дотримуватись процедур з належного поводження із протипухлинними засобами.
4. При роботі з препаратом Онкаспар® рекомендовано користуватись одноразовими рукавичками та захисним одягом.
5. Усе приладдя для введення або очищення, включно з рукавичками, слід поміщати у мішки для сміття високого ризику, для спалювання при високій температурі.

Відновлення

1. У флакон необхідно додати 5,2 мл води для ін'єкцій, користуючись шприцом та голкою калібру 21.
2. Флакон слід обережно обертати аж до повного розчинення порошку.
3. Отриманий після відновлення розчин повинен бути прозорим, безбарвним та вільним від видимих оком сторонніх включень. Не слід використовувати відновлений розчин у випадку його помутніння або утворення осаду. Не струшувати.
4. Розчин слід використати протягом 24 годин після відновлення, зберігати при температурі нижче 25°C.

Введення

1. Лікарські засоби для парентерального введення слід оглядати на наявність часток перед введенням; вводити можна лише прозорий, безбарвний розчин, вільний від сторонніх включень.

2. Цей лікарський засіб слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Розчин слід вводити повільно.

У випадку внутрішньом'язової ін'єкції об'єм введення не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків і 3 мл для дорослих.

У випадку внутрішньовенного введення відновлений розчин слід розвести у 100 мл розчину натрію хлориду для ін'єкцій з концентрацією 9 мг/мл (0,9 %) або 5 % розчині глюкози.

Розведений розчин можна вводити протягом 1-2 годин разом із вже розпочатою інфузією розчину натрію хлориду 9 мг/мл або 5 % розчину глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення засобу Онкаспар® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Після розведення розчин слід вводити негайно. Якщо негайне введення неможливе, розведений розчин слід зберігати при температурі 2°-8°C протягом до 48 годин (див. розділ «Термін придатності»).

Утилізація

Онкаспар® призначений виключно для одноразового застосування. Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати із дотриманням вимог національного нормативного законодавства.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Викликане пегаспаргазою зниження вмісту білків у сироватці крові може збільшувати токсичний вплив інших лікарських засобів, які зв'язуються із білками.

Також, внаслідок інгібування синтезу білків та поділу клітин, пегаспаргаза може порушувати механізм дії інших речовин, ефект яких залежить від поділу клітин, наприклад, метотрексату.

Взаємодія метотрексату та цитарабіну з препаратом Онкаспар® може розрізнятися: їх попереднє застосування може синергетично підсилити дію пегаспаргази. Якщо ці

речовини застосовують після застосування препарату Онкаспар®, можливе антагоністичне зниження ефекту пегаспаргази.

Пегаспаргаза може перешкоджати метаболічному перетворенню та виведенню інших лікарських засобів, через вплив на синтез білків та функції печінки, а також при комбінованому застосуванні з іншими хіміотерапевтичними засобами, здатними до взаємодії з СУР ізоферментами.

При застосуванні препарату Онкаспар® можливе коливання вмісту факторів коагуляції. Це може сприяти розвитку тенденції до кровотечі та/або тромбозу. Отже, слід бути обережними при одночасному застосуванні антикоагулянтів, таких, як кумарин, гепарин, дипіридамо́л, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати, або при одночасному проведенні хіміотерапії із застосуванням метотрексату, даунорубіцину та кортикостероїдів.

У разі одночасного введення глюкокортикоїдів (наприклад, преднізону) та пегаспаргази зміни параметрів коагуляції (зниження вмісту фібриногену та дефіциту антитромбіну III, АТ III) можуть бути більш істотними.

При введенні вінкристину безпосередньо до або одночасно із пегаспаргазою, токсичний вплив останньої може збільшитись. При введенні засобу Онкаспар® перед вінкристином можливе збільшення нейротоксичного впливу вінкристину. Отже, вінкристин слід вводити принаймні за 12 годин до введення засобу Онкаспар®, для мінімізації токсичного впливу.

Непряма взаємодія пегаспаргази та оральних контрацептивів не може бути виключена, через гепатотоксичний вплив пегаспаргази, внаслідок чого можливе зниження виведення печінкою оральних контрацептивів. Отже, одночасне застосування препарату Онкаспар® та оральних контрацептивів не рекомендоване. Жінкам дітородного віку слід використовувати інші методи контрацепції, відмінні від оральних контрацептивів (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Одночасна вакцинація живими вакцинами може підвищувати ризик тяжких інфекцій, зумовлений імуносупресивною активністю пегаспаргази, наявністю основного захворювання та комбінованою хіміотерапією (див. розділ «Особливості застосування»). З огляду на це, вакцинацію живими вакцинами слід проводити не раніше, ніж через 3 місяці після завершення повного курсу антилейкемічної терапії.

Особливості застосування.

Простежуваність.

Для покращення відслідковування біологічних медичних препаратів, слід чітко реєструвати назву засобу та номер серії введеного препарату.

Антитіла до аспарагінази

Наявність антитіл до аспарагінази може бути асоційоване із низькою активністю аспарагінази внаслідок потенційної нейтралізуючої активності цих антитіл. У таких випадках слід розглянути доцільність переходу на інший препарат аспарагінази.

Визначення активності аспарагінази у сироватці або плазмі крові може бути корисним для виключення пришвидшеного зниження активності аспарагінази.

Реакції гіперчутливості

Реакції гіперчутливості до пегаспаргази, в тому числі із загрозою для життя анафілаксією, можливі в період терапії, в тому числі у пацієнтів з відомою реакцією підвищеної чутливості до препаратів аспарагінази, отриманих з *E. coli*. Іншими реакціями гіперчутливості можуть бути ангіоневротичний набряк, набряк губ, набряк повік, еритема, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, задишка, свербіж та висипання (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

В якості рутинного запобіжного заходу необхідний моніторинг стану пацієнта протягом години після введення; повинно бути наявне реанімаційне обладнання та інші належні заходи, необхідні на випадок анафілактичної реакції (епінефрин, кисень, внутрішньовенні стероїди, тощо). У випадку серйозної реакції гіперчутливості до препарату, застосування

засобу Онкаспар® слід припинити (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). В залежності від ступеня тяжкості симптомів в якості антитоду можливе застосування антигістамінних засобів, кортикостероїдів та вазопресорних засобів.

Вплив на підшлункову залозу

При застосуванні препарату Онкаспар® повідомлялось про випадки панкреатиту, в тому числі геморагічного або некротизуючого з летальними наслідками (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтів слід інформувати щодо ознак та симптомів панкреатиту, який, при відсутності лікування, може стати причиною летальних випадків.

При підозрі на панкреатит подальше застосування препарату Онкаспар® слід припинити; якщо діагноз панкреатит підтверджений, поновлювати застосування засобу Онкаспар® не слід.

Необхідний частий моніторинг вмісту амілази та/або ліпази у сироватці крові для виявлення ранніх ознак запалення підшлункової залози. Оскільки можливе порушення переносимості глюкози при одночасному застосуванні препарату Онкаспар® та преднізону, необхідний моніторинг вмісту глюкози в крові.

Коагулопатія

Можливе виникнення тромбозу серйозного ступеня, в тому числі з тромбозом сагітального синусу у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування препарату Онкаспар® пацієнтами із тромбозом серйозного ступеня необхідно припинити.

Збільшений протромбіновий час (ПЧ), збільшений частковий тромбoplastиновий час (ЧТЧ) та гіпофібриногенемія можливі у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу. Необхідний моніторинг параметрів коагуляції до початку терапії, періодично в період терапії та після її завершення, зокрема, у разі одночасного застосування інших лікарських засобів антикоагулянтної дії, таких, як ацетилсаліцилова кислота та нестероїдні протизапальні лікарські засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), або одночасно із хіміотерапією із застосуванням метотрексату, даунорубіцину, кортикостероїдів. У разі істотного зниження вмісту фібриногену або дефіциту антитромбіну III (АТ III) слід розглянути доцільність належної замісної терапії.

Вплив на печінку

Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® та інших засобів гепатотоксичної дії може призвести до гепатотоксичності тяжкого ступеня.

Слід бути обережними при застосуванні засобу Онкаспар® в комбінації із засобами гепатотоксичної дії, зокрема, при наявності порушення функцій печінки. Необхідний моніторинг пацієнтів для своєчасного виявлення змін параметрів функцій печінки.

Можливий збільшений ризик гепатотоксичності для пацієнтів, позитивних за філадельфійською хромосомою, які отримують комбіновану терапію із застосуванням інгібіторів тирозинкінази (наприклад іматинібу) та L-аспарагінази. Це слід брати до уваги при розгляді можливості застосування препарату Онкаспар® пацієнтам цієї популяції.

З урахуванням ризику гіпербілірубінемії рекомендований моніторинг рівня білірубіну до початку терапії та перед введенням кожної дози.

Вплив на центральну нервову систему

Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® може завдати токсичного впливу на центральну нервову систему. Повідомлялося про випадки енцефалопатії (в тому числі синдрому задньої оборотної лейкоенцефалопатії) (див. розділ «Побічні реакції»).

Онкаспар® може спричиняти ознаки та симптоми з боку центральної нервової системи у вигляді сонливості, сплутаного стану свідомості, конвульсій. Необхідний ретельний моніторинг для виявлення таких симптомів, зокрема, якщо Онкаспар® застосовують одночасно із лікарськими засобами нейротоксичної дії (такими, як вінкрисдин та метотрексат, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Мієлосупресія

Пегаспаргаза може викликати мієлосупресію, прямо або опосередковано (внаслідок зміни мієлосупресивної дії інших лікарських засобів, таких, як метотрексат або 6-меркаптопурин). Отже, застосування препарату Онкаспар® може підвищити ризик інфекцій.

Зниження кількості циркулюючих лімфоцитів часто є доволі значущим, а нормальна або занижена кількість лейкоцитів часто спостерігалась протягом перших днів після початку терапії. Це може бути пов'язано з істотним зростанням рівня сечової кислоти у сироватці крові. Можливий розвиток сечокиислої нефропатії. Для моніторингу терапевтичного ефекту необхідний ретельний моніторинг показників периферичної крові та кісткового мозку пацієнта.

Гіперамоніємія

Аспарагіназа сприяє швидкому перетворенню аспарагіну та глутаміну на аспарагінову кислоту та глутамінову кислоту, із виділенням амонію в якості спільного побічного продукту обох реакцій (див. розділ «Фармакодинаміка»). Внутрішньовенне введення аспарагінази, таким чином, може викликати значне підвищення рівня амонію після введення.

Симптоми гіперамоніємії часто носять транзиторний характер та можуть включати: нудоту, блювання, головний біль, запаморочення та шкірні висипання. У тяжких випадках можливий розвиток енцефалопатії з ураженням печінки або без нього, зокрема, у пацієнтів старшого віку, які можуть загрожувати життю або призводити до летального випадку. При наявності симптомів гіперамоніємії необхідний ретельний моніторинг вмісту амонію.

Контрацепція

Слід застосовувати ефективний метод неоральної контрацепції в період терапії препаратом Онкаспар® та протягом принаймні шести місяців після завершення терапії. Оскільки непряма взаємодія між оральними контрацептивами та пегаспаргазою не може бути виключена, застосування оральних контрацептивів не розглядають, як прийнятний метод контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку / Контрацепція для чоловіків та жінок

Чоловікам та жінкам слід використовувати ефективні методи контрацепції в період лікування та протягом принаймні шести місяців після завершення терапії із застосуванням препарату Онкаспар®. Оскільки непряма взаємодія між оральними контрацептивами та пегаспаргазою не може бути виключена, оральні контрацептиви не розглядають, як засіб, що забезпечує достатню безпеку в такій клінічній ситуації. Жінкам дітородного віку слід використовувати метод контрацепції, відмінний від оральних контрацептивів (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Дані щодо застосування L-аспарагінази обмежені, а дані щодо застосування препарату Онкаспар® в період вагітності відсутні. Дослідження впливу пегаспаргази на репродуктивні функції тварин не проводили, а в дослідженнях L-аспарагінази на тваринах було продемонстровано тератогенний вплив. Внаслідок цього, а також з урахуванням фармакологічних властивостей, Онкаспар® не слід застосовувати в період вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає введення пегаспаргази.

Годування груддю

Невідомо чи проникає пегаспаргаза у грудне молоко. З урахуванням фармакологічних властивостей, не може бути виключений ризик для новонароджених/немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. В якості запобіжного заходу, годування груддю слід припинити на період терапії препаратом Онкаспар® і його не слід поновлювати аж до завершення лікування цим препаратом.

Фертильність

Дослідження для визначення впливу пегаспаргази на фертильність не проводили.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Онкаспар® істотно впливає на здатність керувати транспортними засобами та роботу з механізмами. Повідомлялось про такі побічні реакції у пацієнтів, які отримували Онкаспар® з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами: сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, непритомність, судоми.

Пацієнтам, які отримують Онкаспар®, рекомендується не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами, якщо у них наявні ці або інші побічні реакції, які впливають на здатність керувати транспортними засобами та роботу з механізмами (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози.

Онкаспар® призначається та вводиться виключно лікарями та/або спеціалістами галузі охорони здоров'я, які мають досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Препарат слід вводити виключно в лікарні, в якій наявне належне реанімаційне обладнання. Необхідний ретельний моніторинг пацієнтів та всебічне обстеження для виявлення побічних реакцій протягом всього періоду введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування

Онкаспар®, як правило, застосовують у складі комбінованої хіміотерапії, разом з іншими антинеопластичними засобами (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти та дорослі віком ≤21 років

Рекомендована доза для пацієнтів з площею поверхні тіла (ППТ (BSA)) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ та віком ≤ 21 років становить 2500 МО пегаспаргази (еквівалент 3,3 мл засобу Онкаспар®)/ м^2 площі поверхні тіла кожні 14 днів.

Для дітей з площею поверхні тіла $< 0,6 \text{ м}^2$ доза становить 82,5 МО пегаспаргази (еквівалентно 0,1 мл засобу Онкаспар®)/кг маси тіла кожні 14 днів.

Дорослі віком >21 років

Якщо лікар не призначив інакше, рекомендована доза для дорослих віком >21 років становить 2000 МО пегаспаргази (еквівалентно 2,67 мл засобу Онкаспар®)/ м^2 площі поверхні тіла кожні 14 днів.

Моніторинг терапії повинен ґрунтуватись на мінімальній активності аспарагінази в сироватці крові, визначеної перед наступним введенням пегаспаргази. Якщо активність аспарагінази не досягає цільового рівня, слід розглянути доцільність переходу на інший препарат аспарагінази (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі категорії пацієнтів

Ниркова недостатність

Оскільки пегаспаргаза є білком з високою молекулярною масою, вона не виводиться нирками, отже, коригування дози пацієнтам з нирковою недостатністю не потрібне.

Печінкова недостатність

Коригування дози пацієнтам із печінковою недостатністю не потрібне.

Пацієнти літнього віку

Наявні дані щодо застосування пацієнтами віком понад 65 років є обмеженими.

Спосіб застосування

Онкаспар® слід вводити в формі внутрішньом'язової (в/м) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії.

При менших об'ємах перевагу слід надавати внутрішньом'язовому способу введення. При введенні препарату Онкаспар® внутрішньом'язово, об'єм ін'єкції в одну ділянку не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків та 3 мл для дорослих. Якщо потрібно ввести більший об'єм, дозу слід розподіляти та вводити у кілька ділянок.

Тривалість внутрішньовенної інфузії засобу Онкаспар®, як правило, становить від 1 до 2 годин, засіб вводять після розведення в 100 мл натрію хлориду, концентрацією 9 мг/мл (0,9 %) розчині для ін'єкцій або 5 % розчині глюкози.

Розведений розчин можна вводити разом з інфузією, яку вже вводять, або із розчином натрію хлориду, 9 мг/мл, або 5 % розчином глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення засобу Онкаспар®.

Інструкції із відновлення та розведення цього лікарського засобу перед введенням надані у розділі «Особливі заходи безпеки».

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці. Рекомендації щодо дозування препарату Онкаспар® дітям наведені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Повідомлялося про випадки ненавмисного передозування засобу Онкаспар®. Після передозування спостерігали підвищення активності печінкових ферментів, шкірні висипання та гіпербілірубінемію. Специфічне медикаментозне лікування у випадку передозування відсутнє. У разі передозування необхідний ретельний моніторинг стану пацієнта для виявлення ознак та симптомів побічних реакцій та надання належного симптоматичного та підтримуючого лікування.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Побічні реакції, які описані в цьому розділі, ґрунтуються на даних клінічних досліджень та післяреєстраційному досвіді застосування препарату Онкаспар® в терапії пацієнтів з ГЛЛ. Профіль безпеки ґрунтується на даних рандомізованих, контрольованих, проспективних, відкритих багатоцентрових досліджень внутрішньовенного введення препарату Онкаспар® в дозі 2500 МО/м², в якості порівняльного лікарського засобу (дослідження DFCI 11-001 та AALL07P4). Також, для визначення профілю безпеки були використані дані досліджень при внутрішньом'язовому введенні засобу Онкаспар® (дослідження CCG-1962 та CCG-1991) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Найчастішими побічними реакціями на Онкаспар® (спостерігались принаймні в 2 дослідженнях з частотою >10 %) були: збільшення рівня аланін амінотрансферази, збільшення рівня аспартат амінотрансферази, збільшення рівня білірубіну в крові, збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу, гіпертригліцеридемія, гіперглікемія та фебрильна нейтропенія.

Найчастішими тяжкими побічними реакціями на Онкаспар® (ступеня 3 або 4), які спостерігались в дослідженнях DFCI 11-001 та AALL07P4 з частотою >5 %, були: збільшення рівня аланін амінотрансферази, збільшення рівня аспартат амінотрансферази, збільшення рівня білірубіну в крові, фебрильна нейтропенія, гіперглікемія, збільшення рівня ліпази та панкреатит.

Перелік побічних реакцій в табличній формі.

Інформація щодо побічних реакцій та їх частоти наведена в Таблиці 1. Частота встановлена з урахуванням наступних загальноприйнятих критеріїв: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до

<1/1000), дуже рідко (<1/10 000) та частота невідома (не може бути визначена за наявними даними). В кожній групі за частотою перелік побічних реакцій наведений у порядку зниження серйозності.

Таблиця 1: Побічні реакції, пов'язані з терапією препаратом Онкаспар®

| Системи органів за класифікацією MedDRA | Побічна реакція |
|---|---|
| Інфекції та інвазії | Часто: інфекційні захворювання, сепсис |
| Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи | Дуже часто: фебрильна нейтропенія Часто: анемія, коагулопатія Частота невідома: недостатність кісткового мозку |
| Порушення з боку імунної системи | Дуже часто: реакція підвищеної чутливості, кропив'янка, анафілактична реакція Частота невідома: анафілактичний шок |
| Порушення обміну речовин та розлади харчування | Дуже часто: зниження апетиту, гіперглікемія Часто: гіперліпідемія, гіперхолестеринемія Частота невідома: діабетичний кетоацидоз, гіпоглікемія |
| Порушення з боку психіки | Частота невідома: сплутана свідомість |
| Порушення з боку нервової системи | Часто: судоми, периферична моторна нейропатія, непритомність Рідко: синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії Частота невідома: сонливість, тремор* |
| Порушення з боку судин | Дуже часто: емболія** Часто: тромбоз*** Частота невідома: інсульт, крововилив, тромбоз верхнього сагітального синусу |
| Порушення з боку дихальних шляхів, органів торакального відділу та середостіння | Часто: гіпоксія |
| Порушення з боку шлунково-кишкового тракту | Дуже часто: панкреатит, діарея, абдомінальний біль, нудота Часто: блювання, стоматит, асцит Рідко: некротизуючий панкреатит, геморагічний панкреатит Частота невідома: псевдокіста підшлункової залози, паротит* |
| Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин | Дуже часто: шкірні висипання Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз* |
| Гепатобіліарні порушення | Часто: гепатотоксичність, стеатоз печінки Рідко: некроз печінки, жовтяниця, застій жовчі, печінкова недостатність |
| Порушення з боку скелетних м'язів та сполучних тканин | Часто: біль в кінцівках |
| Порушення з боку нирок та сечових шляхів | Частота невідома: гостра ниркова недостатність* |
| Системні порушення та порушення за місцем введення | Частота невідома: пірексія |
| Результати лабораторних досліджень | Дуже часто: зниження маси тіла, гіпоальбумінемія, збільшення рівня аланін амінотрансферази, збільшення рівня аспартат амінотрансферази, гіпертригліцеридемія, зниження рівня фібриногену в крові, збільшення рівня ліпази, збільшення рівня амілази, збільшення часткового активованого тромбoplastинового часу, підвищення рівня |

| | |
|--|---|
| | <p>білірубину в крові</p> <p>Часто: збільшення протромбінового часу, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, гіпокаліємія, збільшення холестерину в крові, гіпофібриногенемія, збільшення вмісту гама-глутаміл трансферази</p> <p>Частота невідома: збільшення рівня сечовини в крові, антитіла до пегаспаргази, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів, гіперамоніємія</p> |
|--|---|

* Побічні реакції, що спостерігались при введенні інших аспарагіназ цього ж класу

** Випадки емболії легеневої артерії, тромбозу вен, тромбозу вен кінцівок та поверхневого тромбофлебиту спостерігалися в дослідженні DFCI 11-001

*** Назва: Тромбоз ЦНС

Опис окремих побічних реакцій

Спостерігались наступні побічні реакції, пов'язані із терапією аспарагіназою. Хоча вони не були специфічно пов'язаними із застосуванням пегаспаргази, вони можливі при отриманні препарату Онкаспар®:

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи

Онкаспар® може викликати мієлосупресію низького та середнього ступеня тяжкості, із можливістю ураження усіх трьох ліній кров'яних клітин.

Приблизно половина усіх серйозних випадків крововиливу та тромбозу впливають на судини головного мозку та можуть призвести до: інсульту, судом, головного болю, непритомності та інше.

Порушення з боку нервової системи

Онкаспар® може викликати порушення функцій центральної нервової системи, проявами яких є конвульсії та, рідше, сплутана свідомість та сонливість (незначне порушення свідомості).

У рідких випадках можливий синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії (RPLS).

В дуже поодиноких випадках спостерігали легкий тремор пальців.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Приблизно у половини пацієнтів виникають реакції низького та середнього ступеня тяжкості з боку шлунково-кишкової системи, такі, як втрата апетиту, нудота, блювання, абдомінальні спазми, діарея та втрата маси тіла.

Часто можливий гострий панкреатит. Наявні окремі повідомлення про випадки утворення псевдокісти (протягом до 4-ох місяців після останнього введення).

Геморагічний або некротизуючий панкреатит виникають рідко. Описаний один випадок панкреатиту з одночасним гострим паротитом на фоні терапії із застосуванням L-аспарагінази. Є повідомлення про окремі випадки геморагічного або некротизуючого панкреатиту з летальним наслідком.

Можливе збільшення кількості амілази в сироватці крові в період або після завершення терапії із застосуванням препарату Онкаспар®.

Порушення з боку нирок та сечових шляхів

Гостра ниркова недостатність можлива у рідких випадках протягом терапії L-аспарагіназою.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Реакції з боку шкіри можуть бути проявом алергічних реакцій. Описаний один випадок токсичного епідермального некролізу (синдрому Лайєлла), пов'язаний з L-аспарагіназою.

Порушення з боку ендокринної системи

Зміни ендокринних функцій підшлункової залози спостерігають часто, їхніми проявами, головним чином, є порушення метаболізму глюкози. Описані випадки, як діабетичного кетоацидозу, так і гіперосмолярної гіперглікемії, які, як правило, відповідають на введення інсуліну.

Порушення обміну речовин та розлади харчування

Випадки зміни вмісту ліпідів у сироватці крові, а також зміна показників вмісту ліпідів у сироватці крові, у більшості випадків без клінічних симптомів, є дуже частими.

Підвищення рівня сечовини у сироватці крові виникає регулярно, є незалежним від дози і майже завжди є ознаками порушення балансу преренального метаболізму.

Системні порушення та порушення у місці введення

Після ін'єкції можлива пірексія, яка зазвичай минає спонтанно.

Порушення з боку імунної системи

Були виявлені специфічні антитіла до пегаспаргази; нечасто вони асоціювались із реакціями підвищеної чутливості. Також було виявлено нейтралізуючі антитіла, які знижують клінічну ефективність.

Реакції підвищеної чутливості до препарату Онкаспар®, включно із загрозливими життю анафілактичними реакціями, ангіоневротичним набряком, набряком губ, набряком повік, еритемою, зниженням артеріального тиску, бронхоспазмом, задишкою, свербіжем та висипами, можливі на фоні терапії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Гепатобілярні порушення

Зміна показників функцій печінки є частою. Незалежно від дози збільшення рівня трансаміназ та білірубину в сироватці крові спостерігають часто.

Випадки стеатозу печінки спостерігають дуже часто. Є повідомлення про рідкі випадки застою жовчі, жовтяниці, некрозу клітин печінки та печінкової недостатності із летальним наслідком.

Порушення синтезу білка може призвести до зниження рівня білка у сироватці крові. Незалежно від дози зниження рівня альбуміну в сироватці крові виявляють у більшості пацієнтів в період терапії.

Небажані реакції при застосуванні препарату Онкаспар® та при застосуванні нативної неpegильованої L-аспарагінази (тобто, нативної аспарагінази *E. coli*) є подібними.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомляти про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

3 роки.

Відновлений розчин

Хімічна та фізична стабільність готового розчину було продемонстровано при температурі нижче 25°C протягом 24 годин. З точки зору мікробіологічної чистоти, якщо метод відновлення не виключає ризик мікробіологічного забруднення, препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за термін та умови зберігання відновленого розчину несе користувач.

Розведений розчин

Хімічна та фізична стабільність готового розчину було продемонстровано протягом 48 годин при зберіганні при температурі 2°C-8°C. З точки зору мікробіологічної чистоти, препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за термін та умови зберігання відновленого розчину до використання несе користувач, і, як правило, термін зберігання не повинен перевищувати 24 годин, при температурі зберігання 2°C -8°C, за винятком випадків, коли відновлення/розведення було здійснено в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику при температурі 2°C-8°C.

Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Інформація щодо умов зберігання відновленого та розведеного розчинів лікарського засобу наведена в розділі «Термін придатності».

Несумісність.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами за винятком вказаних у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

По 3750 МО у флаконі; по 1 флакону в коробці з картону з маркуванням українською мовою;

по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в стандартно-експортній упаковці з маркуванням іноземною мовою, яка міститься в коробці з картону з маркуванням українською мовою;

по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в коробці з картону з маркуванням іноземною мовою зі стікером українською мовою.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

Заявник.

Ле Лаборатуар Серв'є/Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження заявника.

50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція/50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France.

Для отримання будь-якої інформації щодо лікарського засобу просимо звертатися до ТОВ «Серв'є Україна» за тел. (044) 490 3441, факс: (044) 490 3440.

Дата останнього перегляду. 23.10.2021р.