KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
LEUNASE Enjektabl 10.000 IU
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde: L-Asparaginaz 10.000 IU
Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Kullanılmadan önce rekonstitüe edilen liyofilize toz.
Beyaz toz veya hafif porlu kütle (Liyofilize preparat)
Bu ürün 6.5-7.5 pH değeri ve 0.02 ozmotik basınç değeri gösterir [1 ml enjeksiyonluk su ile rekonsistüsyonun ardından (JP)].

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
LEUNASE, L-Asparoginaz çoklu kemoterapi şemalarının bir bileşeni olarak çocuk ve erişkinde akut lenfoblastik lösemi (kronik miyeloid löseminin lenfoblastik dönüşümü dahil) ve çocuklarda non-Hodgkin lenfomanın tedavisinde endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Normal dozaj, 50-200 IU/kg her gün veya günaşırı uygulanır. Uygulanan doz hastanın yaşına ve durumuna göre ayarlanabilir.

Uygulama şekli:
Damla infüzyon şeklinde intravenöz yolla uygulanır.
Hazırlama talimatları için, Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarı çok dikkatli yapılmalı ve hastalar LEUNASE ile tedavi süresince sürekli gözetim altında bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda kullanımında advers reaksiyonlar artabileceğinden, uygulama sırasında uygun önlemler alınmalı ve çok dikkatle uygulanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastaların fizyolojik fonksiyonları azaldığından ve bu nedenle özellikle karaciğer hastalıklarından şüphelenilmesi durumunda, yaşlı hastalara uygulama, LEUNASE'ın dozu ve hastanın durumu göz önünde bulundurularak çok dikkatli şekilde yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
- LEUNASE'ın etkin maddesi olan L-Asparaginaz'a ya da ürün içeriğindeki herhangi bir bileşiğe karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

- Pankreas iltihabı olan veya geçmişinde pankreas iltihabı geçirmiş olan hastalarda (pankreas iltihabında alevlenme veya nüksetme olabilir) kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

L-asparaginaz tedavisi boyunca aşağıdaki hayatı tehdit eden durumlar ortaya çıkabilir:

- Anafilaksi,
- İnsülin ile tedavi edilebilecek hiperglisemik durumlar,
- Kanama riskini azaltmak için taze plazma ile potansiyel ikame gerektiren pıhtılaşma bozuklukları.

Bu ürün aşağıda belirtilen durumlarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır;

- Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar (Hiperammonyemi meydana gelmesinden sorumludur.)
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (Azotemi meydana gelebilir)
- Kemik iliği depresyonu olan hastalar (Kemik iliği depresyonu şiddetlenebilir)
- Enfeksiyonlu hastalar (Kemik iliği depresyonu sonucu enfeksiyon kötüleşebilir.)
- Varicellalı hastalar (ölümcül sistemik bozukluklar meydana gelebilir)
- Hamileler ve emziren anneler

Serebral hemoraji, serebral enfarktüs ve pulmoner hemoraji gibi çeşitli pıhtılaşma bozuklukları oluşabileceğinden hastalar tedavi süresince sık sık tekrarlanacak fibrinojen, plazminojen, AT-III, protein C vb. testleri ile gözlem altında tutulmalı ve herhangi bir anormallik tespit edilmesi durumunda gerekli önlemler alınmalı, tedaviye ara verilmeli ya da durdurulmalıdır.

Ciddi akut pankreas iltihabı oluşabileceğinden, hastalar tedavi süresince dikkatle izlenmeli; karın ağrısı, kusma ve amilaz da dahil olmak üzere pankreas enzimlerinde artış gibi belirtiler görülmesi halinde tedaviye son verilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.
Ciddi diyabet de oluşabileceğinden, tedavi süresince hastalar dikkatle incelenmeli ve susuzluk, polidipsi ve poliüri gibi belirtiler gözlenmesi halinde tedaviye ara verilmeli veya durdurulmalı ve uygun önlemler alınmalıdır.

Kemik iliği depresyonu gibi ciddi advers reaksiyonlar ortaya çıkabileceğinden, periyodik olarak yapılacak laboratuvar testleri ile (kan testi, karaciğer fonksiyon testi ve böbrek fonksiyon testi, vb) hastanın durumu gözlem altında tutulmalıdır. Herhangi bir anormallik görülmesi halinde, tedaviye ara verilmesi gibi uygun önlemler alınmalıdır. Ek olarak, ilacın uzun süreli kullanımı advers etkilerin şiddetinin artmasına neden olabileceğinden, LEUNASE uygulaması dikkatli yapılmalıdır.

Enfeksiyon oluşumu ya da kanama eğiliminde artışa karşı özel dikkat gösterilmelidir.

LEUNASE, irritasyona neden olabileceği için dikkatle hazırlanmalı, deri ve mukoz membranlara temasından ve inhalasyonundan kaçınılmalıdır. Temas halinde bol su ile en az 15 dakika süre ile yıkanmalıdır.

LEUNASE, advers reaksiyonların ortaya çıkışına özel dikkat gösterilerek, çocuklarda dikkatle uygulanmalıdır. Çocuklardaki uygulama özellikle büyük bir dikkatle yapılmalı ve yan etkilere dikkat edilmelidir.

LEUNASE'ın çocuklarda ve çocuk doğurma olasılığı bulunan hastalarda kullanıldığında, üreme üzerindeki potansiyel etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

LEUNASE uygulandığında anafilaktik şok meydana getirebileceğinden, LEUNASE uygulamasından önce intradermal test önerilir.

İntradermal test çözeltisinin hazırlanması:

1. LEUNASE 10.000 IU, 4 ml enjeksiyonluk su ile rekonstitüe edilir.
2. Rekonstitüe edilen LEUNASE çözeltisi izotonik sodyum klorür çözeltisi ile 10 ml'ye tamamlanır.
3. Sonra bu çözeltiden 0,1 ml çekilir ve izotonik sodyum klorür ile 1 ml'ye tamamlanır (çözelti yaklaşık olarak 10 IU/ml etkin madde içerir).
4. Hazırlanan çözelti intrakütanoz olarak enjekte edilir.
5. Uygulandığı bölgede ağrı, kızarıklık ve enjeksiyon bölgesinde şişme gibi anormallik meydana gelip gelmediğinden emin olmak için hasta 15 ile 30 dakika gözlem altında tutulur.

LEUNASE, rekonstitiüsyonun ardından derhal kullanılmalıdır.

LEUNASE uygulaması ağrı, kızarıklık ve enjeksiyon bölgesinde şişme gibi cilt reaksiyonlarına yol açabilir. Bu semptomların ortaya çıkması durumunda LEUNASE uygulaması derhal durdurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

LEUNASE'ın diğer L-asparaginaz preperatlarından daha yüksek potense sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle diğer L-asparaginaz preparatlarının uygulandığı tedavilerde kullanılan etkili dozlar göz önünde bulundurularak LEUNASE'ın dozu belirlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vinkristin

L-Asparaginaz ile eşzamanlı olarak ya da hemen öncesinde yapılan vinkristin uygulaması, toksisite artışı ve anaflaktik reaksiyon riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.

Prednison

L-Asparaginaz ile eşzamanlı olarak prednison kullanılması pıhtılaşma değerlerinde değişme riskinde artışa neden olabilmektedir (örn. fibrinojen ve ATTIII seviyelerinde düşme).

Metotreksat, sitarabin

Metotreksat ve sitarabin farklı yollarla etki gösterebilir; bu ilaçların öncesinde uygulanmasıyla L-Asparaginazın etkisinde sinerjik artış meydana gelebilir. Sonrasında uygulanmasıyla ise bu etkin maddeler L-Asparaginazın etkisinde antagonist şekilde azalmaya yol açabilirler.

Genel

L-Asparaginaz, diğer ilaçların karaciğer fonksiyonu üzerindeki toksisite artışına neden olabilir.

Antikoagülanlar

L-asparaginaz kullanılması, koagülasyon faktörlerinde dalgalanmaya yol açabilir. Bu durum, kanama ve/veya tromboza eğilimi arttırabilir.

Kumarin, varfarin gibi antikoagülanlar ve dipiridamol, asetilsalisilik gibi non-steroid antienflamatuvarların L-asparaginaz ile eş zamanlı kullanılmasının gerektiği durumlarda çok dikkat edilmelidir.

Aşılama
Kemoterapi ve altta yatan hastalık ile birlikte en çok kullanılan kombinasyonlar değerlendirildiğinde genel bir sonuç olarak, canlı aşılarla aşılama ciddi enfeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle canlı aşılar ile aşılama, lösemi tedavisinin tamamlanmasının ardından en erken 3 ay sonra yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Hiçbir ilaç etkileşimi rapor edilmemiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hamile olma olasılığı olan kadınlar bu ilacı kullanırken etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Bu ilacı kullanan kadınlar, kullanım bittikten sonra en az 3 ay hamile kalmaması konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi
LEUNASE gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
Fare ve sıçanlarla yapılan hayvan çalışmalarında LEUNASE'ın, eksensefali, göğüs vertebra ve kaburgalarında anomali ve kemik oluşumunun gecikmesi şeklinde teratojenik etki göstermiştir.

Laktasyon dönemi
Emziren anneler tedavi boyunca emzirmeyi bırakmalıdır. Emziren annelerde LEUNASE'ın güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Üreme yeteneği /Fertilite
LEUNASE çocuk doğurma olasılığı bulunan kadınlarda kullanıldığında, üreme üzerindeki potansiyel etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
LEUNASE belirtildiği şekilde kullanıldığında bile, bu tıbbi ürün araç ve makine kullanım yeteneğinin bozulduğu bir ölçüde, tepki olarak hastanın yeteneğini değiştirebilir. Bu alkol ile birlikte daha çok geçerlidir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar meydana gelebilir. Hastalar tedavi sırasında dikkatli şekilde gözetim altında tutulmalı ve herhangi bir anormal durum ortaya çıkması durumunda uygulamaya ara verilmesi ya da durdurulması gibi uygun önlemler alınmalıdır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Bilinmiyor: Enfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Araştırılan üç hücre dizisinde de hafiften orta dereceye kadar kemik iliği baskılanması. Protein sentezinin bozulmasından kaynaklanan koagülasyon bozuklukları: kanama, disemine intravasküler koagülasyon (DIK) ya da tromboz. Felç eğilimli inme, nöbetler, bilinç kaybı gibi serebral belirtiler.
Çok seyrek: Hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Allerjik reaksiyonlar (lokal eritem, ürtiker, nefes almanın zorlaşması gibi)
Yaygın: Anaflaktik şok, bronkospazm

Endokrin hastalıkları
Yaygın: Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemi ile birlikte pankreas fonksiyon bozukluğu
Çok seyrek: Geçici sekonder hipotiroidizm, tiroksin bağlayan globülin azalması, hipoparatiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Kan lipid değerlerinde değişiklikler (örn: kolesterol yükselmesi ya da düşmesi, trigliseridlerin yükselmesi, VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) fraksiyon artışı ya da LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) azalması, lipoprotein lipaz aktivitesinde artış) klinik semptomlar olmaksızın çoğu vakalarda; prerenal metabolik dengesizlik nedeniyle kan üre artışı
Yaygın olmayan: Kanda ürik asit değerinde yükselme (hiperürisemi), hiperammonyemi.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Ajitasyon, depresyon, halüsinasyon, konfüzyon ve somnolans (hafif bilinç bozukluğu) şeklinde MSS (merkezi sinir sistem) disfonksiyonu; muhtemel hiperammonyemiden dolayı EEG değişiklikleri (alfa dalga aktivitesinde azalma, teta ve delta dalga aktivitesinde artma).
Seyrek: Komayı içeren, nöbetler ve ciddi bilinç bozuklukları oraya çıkabilir (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)).
Çok seyrek: Parmaklarda hafif titreme

Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: İştah kaybı, bulantı, kusma, abdominal kramplar, diyare ve kilo kaybı gibi hafiften orta dereceye kadar gastrointestinal belirtiler
Yaygın: Akut pankreatit, diyare ile birlikte görülen pankreas bozuklukları.
Seyrek: Hemorajik ya da nekrolize pankreatit, parotit
Çok seyrek: Pankreas psödokistleri, ölümle sonuçlanan pankreatit, akut parotitle eş zamanlı pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları
Çok yaygın: Karaciğer değerlerinde değişiklik (örn. alkalin fosfataz, serum transaminazları, amonyak, LDH ve serum bilirubin seviyelerinde yükselme), karaciğer yağlanması, hipoalbüminemi (ödemi de kapsayan)
Seyrek: Kolestaz, sarılık, ölümle sonuçlanabilen karaciğer hücre nekrozu ve karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları
Çok seyrek: Bir vakada toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, ödem
Yaygın: Vücut sıcaklığında yükselme, ağrı (sırt ağrısı, eklem ağrısı, abdominal ağrı)
Seyrek: Yaşamı tehdit eden yüksek ateş (hiperpireksi)

Araştırmalar
Yaygın: Kan amilazında yükselme

Klinik çalışma verileri ve Japonya'da ilaç kullanım sonuçlarının anket verileri
Ruhsatlandırma öncesinde LEUNASE ile tedavi edilen 188 hastanın 128'inde (% 68.1) laboratuvar verilerinde anormallikler de dahil olmak üzere advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Ruhsatlandırma öncesi, ruhsatlandırma aşaması ve 1 Mayıs 1976 arasındaki dönemde toplam 302 hasta incelenmiştir. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar: 103 hastada mide bulantısı (% 34.1), 89 hastada kusma (% 29.5), 63 hastada anoreksi (% 20.9), 43 hastada ateş (% 14.2), 96 hastanın 12'sinde hiperamonemi (%12.5) ve 6 hastada şok (% 2.0) görülmüştür.

Klinik bakımdan önemli advers reaksiyonlar

- Şok veya anaflaktik semptomlar meydana gelebilir. Hastalar tedavi sırasında dikkatli şekilde gözetim altında tutularak ve ürtiker, anjiyödem, üşüme, kusma, dispne, bilinç bulanıklığı, konvülsiyon ve kan basıncının düşmesi gibi semptomlar gözlenmesi durumunda ilaç uygulaması derhal durdurularak ve uygun önlemler alınmalıdır.

- Serebral hemoraji, serebral enfarktüs ve pulmoner hemoraji (fibrinojen, plazmin, AT-III, protein C değerlerinde düşme) gibi ciddi pıhtılaşma bozuklukları gelişebilir. Hastalar tedavi süresince sıklıkla yapılacak testlerle gözlem altında tutulmalı ve herhangi bir anomali tespit edildiği taktirde, tedaviye ara verilmesi veya durdurulması gibi, gerekli önlemler alınmalıdır.

- Şiddetli akut pankreas iltihabı oluşabilmektedir. Tedavi süresince hastalar dikkatli şekilde gözetim altında tutulmalı; karın ağrısı, kusma ve amilaz da dahil olmak üzere pankreas enzimlerinde yükselme gibi belirtiler görülmesi halinde tedaviye durdurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Pankreas endokrinopatisi nedeniyle diabetes mellitus (Langerhans adacıklarının inflamasyonu) da meydana gelebilir. Hastalar tedavi sırasında dikkatli şekilde gözetim altında tutulmalı ve susuzluk, polidipsi ve poliüri gözlenirse uygulamaya ara verilmeli ya da durdurulmalı ve uygun önlemler alınmalıdır.

- Bilinç bozukluğu ile birlikte hiperammonyemi meydana gelebilir. Hastalar sık yapılacak testlerle dikkatle incelenmeli ve eğer bir anormallik gözlenirse, tedaviye ara verilmesi veya durdurulması gibi uygun önlemler alınmalıdır.

- Koma, bilinç bozukluğu ve dezoryantasyon gibi semptomlar oluşabilir. Hastalar dikkatle gözlenmelidir, eğer bir anormallik gözlenirse, tedaviye ara verilmesi veya durdurulması gibi uygun önlemler alınmalıdır.

- Karaciğer yetmezliği gibi ciddi karaciğer hasarı meydana gelebilir. Hastalar karaciğer fonksiyon testiyle dikkatle izlenmelidir ve herhangi bir anormallik tespit edilmesi durumunda uygulama kesilmelidir ve uygun önlemler alınmalıdır.

- Ölümle sonuçlanan, geniş yayılımlı organik beyin bozukluğu rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Aşırı doz ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. LEUNASE'ın özel bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda semptomatik ve destek tedavisi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: L- Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar
ATC Kodu: L01XX02

L-Asparaginaz, L-Asparagin hidrolizini L-aspartik asit ve amonyağa katalizler. Maksimum inhibisyon etki postmitotik G1 fazındadır.

Tümör hücresindeki L-Asparagin seviyesinin düşmesi, L-Asparaginaz etki mekanizması olarak kabul edilmelidir. Asparaginaz uygulanmasının sonucu olarak, tümör hücresi için gerekli olan amino asit L-asparagin, giderek L-aspartik asit ve amonyağa dönüşür. Bunun sonucu olarak asparagin eksikliğine bağlı olarak bu hücrelerde protein sentezi durma noktasına gelir.

Japonya'da 36 enstitüde ağırlıklı olarak hematopoietik organlarında tümör bulunan hastalar ile yürütülen klinik çalışma sonuçları aşağıda özetlenmiştir.
Vakalar Japon çoklu değerlendirme kriterleri tarafından akut lösemi ve malign lenfomada terapötik etkilerin "tam remisyon" ve "kısmi remisyon" olarak verilen cevap şeklinde değerlendirilmiştir.

Hastalık	Tipi	Cevap oranı (cevaplanan/tedavi edilen)	
Akut lösemi	Lenfotik lösemi	% 75.0	(51/68)
	Miyeloid lösemi	% 40.8	(29/71)
	Diğerleri	% 44.4	(4/9)
Malign lenfoma	Hodgkin's hastalığı	% 36.4	(4/11)
	Retikülosarkom	% 53.8	(7/13)
	Lenfosarkom	% 68.9	(13/19)
Toplam		% 56.5	(108/191)

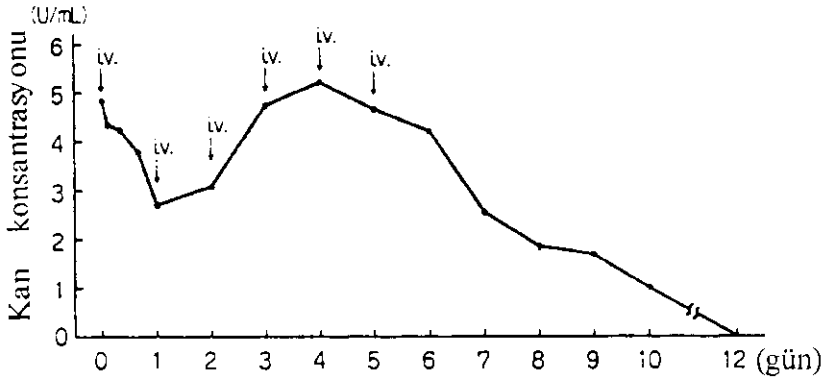
5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

L-Asparaginaz gastrointestinal sistemden emilmez, parenteral yolla verilir. Plazma seviyeleri doza bağlı olmakla birlikte, plazma yarılanma ömrü 8-30 saat arasında değişir ve doz, yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve hastalığın yayılımından bağımsızdır.

L-Asparaginazın, lenfosarkoma hastalarında 11,000 IU (200 IU/ kg)'luk dozda, birbirini izleyen 6 gün boyunca intravenöz uygulanması ile meydana gelen kan konsantrasyonu değişimleri aşağıda gösterilmiştir.



Dağılım:

Sıçanlarda 2,500 IU/ kg L-Asparaginazın intravenöz uygulanmasından 15 dakika sonra en yüksek konsantrasyon karaciğerde, sonrasında sırasıyla dalak, akciğer, böbrek, mide, ve en son ince bağırsakta saptanmıştır. Arka arkaya 6 gün süre ile günde 200 IU/kg dozda intravenöz L-Asparaginaz uygulanan lenfomalı hastalarda serum seviyeleri 4. günde maksimuma ulaşır ve 12. güne kadar gittikçe azalır. Verilen dozun % 20'si lenfatik sisteme geçer. Serebrospinal sıvıda plazmadakinin %1'inden daha az oranda bulunur. İdrarda sadece eser miktarda görülür.

Biyotransformasyon:

L-Asparaginaz vücutta asparaginaz enzimi ile aspartik asit ve amonyak'a dönüşür.

Eliminasyon:

Sıçanlarda L-Asparaginaz'ın intravenöz olarak 50,000 ila100,000 IU/kg'a kadar yüksek dozda uygulanmasından 24 saat sonra, uygulanan dozun sadece % 0.014 ila % 0.032'si değişmemiş etkin madde olarak idrarda saptanmıştır. Düşük doz uygulamasından sonra idrarda etkin maddeye rastlanmamıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mevcut bilgi bulunmamaktadır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek doz toksisitesi (LD_{50} mg / kg)

Uygulama yolu / Hayvan türleri	IV (Intravenöz)	IP (Intraperitoneal)	SC (Subkutan)
Fare	95.7	240.0	210.0
Sıçan	33.3	36.1	36.1

Tekrarlı doz toksisitesi
L-Asparaginazın sıçanlara intraperitoneal yoldan 500 – 91.000 IU / kg dozlarında 6 ay süre ile uygulandığında, dozdan bağımsız olarak; çalışmanın başlangıç safhalarında beslenmede hızlı bir düşüş ve kilo almanın baskılandığı ve histolojik açıdan safra kesesinde konjesyon, ödem, yağ dejenerasyonu, karaciğerde ve böbrekte konjesyon, nefroz ve testiste spermiogenez bozukluğu gözlenmiştir.

Teratojenite
L-Asparaginaz, farelere intravenöz ve sıçanlara intraperitoneal olarak 1000 IU/kg veya daha yüksek dozlarda uygulandığında, büyümenin baskılandığı, ölümcül sorpsiyon, beyin fıtığı, göğüs vertebra ve kaburgalarında anomali ve kemik oluşumunun gecikmesi şeklinde teratojenik etki göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Bulunmamaktadır.

6.2. Geçimsizlikler
Bu ürün başka ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
15°C'nin altında saklayınız (2-8 °C'de buzdolabında saklanması tavsiye edilir).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Karton kutuda, içinde 10.000 IU L-Asparaginaz bulunan, kauçuk tıpa ve 'flip off' alüminyum kapak ile kapatılmış, saydam, tip I cam flakon şeklindedir.

Her karton kutu bir flakon içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Hazırlama talimatları

- LEUNASE öncelikle, 2 ila 5 ml enjeksiyonluk su ile rekonsitiüe edilir.
- Rekonstitüe çözelti, % 0.9 izotonik sodyum klorür çözeltisi ile 200 ila 500 ml'ye seyreltilir.
- Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Rekonstitüsyon için enjeksiyonluk su yerine izotonik sodyum klorür çözeltisi kullanılmamalıdır; çünkü bu durum tuz açığa çıkışına bağlı olarak çözeltinin bulanıklaşmasına sebep olabilir.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Koşuyolu Cad. No:34
34718 Kadıköy – İSTANBUL
Tel: (0216) 544 90 00 (Pbx)
Faks: (0216) 545 59 99

8.RUHSAT NUMARASI

101/42

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.07.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 09.10.2001, 30.11.2010

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ