

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Онкаспар, 750 МЕ/мл, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пэгаспаргаза*

Каждый флакон содержит 3750 МЕ** пэгаспаргазы.

После восстановления 1 мл раствора содержит 750 МЕ пэгаспаргазы.

* Пэгаспаргаза является ковалентным конъюгатом нативной L-аспарагиназы, синтезируемой микроорганизмом *Escherichia coli*, с монометоксиполиэтиленгликолем.

**Одной МЕ считается количество фермента, необходимое для высвобождения 1 мкмоль аммония в минуту при pH 7,3 и температуре 37 °C.

Активность и эффективность лекарственного препарата не следует сравнивать с другими пэгилированными или непэгилированными препаратами, относящимися к той же фармакотерапевтической группе (подробную информацию см. в разделе 5.1.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий.

Пористая масса белого или почти белого цвета.

После восстановления: прозрачный, бесцветный раствор, без видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Онкаспар показан к применению у взрослых и детей в возрасте от рождения до 18 лет для терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Назначение и введение препарата Онкаспар должно проводиться врачом или медицинским работником, имеющим опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов. Его следует вводить только в условиях стационара, где имеется соответствующее реанимационное оборудование. Необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентом на предмет развития каких-либо нежелательных реакций на протяжении всего введения препарата (см. раздел 4.4.).

Режим дозирования

Препарат Онкаспар обычно назначается в составе комбинированной химиотерапии с другими противоопухолевыми препаратами (см. раздел 4.5.).

Рекомендуемая премедикация

В качестве премедикации пациентам за 30–60 минут до введения Онкаспара назначается парацетамол, блокатор H-1 гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин) и блокатор H-2 гистаминовых рецепторов (например, фамотидин), чтобы снизить риск и тяжесть реакций, связанных как с инфузией, так и с гиперчувствительностью (см. раздел 4.4).

Взрослые пациенты в возрасте от 18 до ≤ 21 года

Рекомендуемая доза для пациентов с площадью поверхности тела (ППТ) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ и в возрасте от $18 \leq 21$ года составляет 2500 МЕ пэгаспаргазы (эквивалентно 3,3 мл препарата Онкаспар)/ м^2 площади поверхности тела каждые 14 дней.

Взрослые пациенты в возрасте > 21 года

Если не указано иное, рекомендуемая доза для взрослых пациентов в возрасте более 21 года составляет 2000 МЕ пэгаспаргазы (эквивалентно 2,67 мл препарата Онкаспар)/ м^2 площади поверхности тела каждые 14 дней.

Лечение можно контролировать по активности сывороточной аспарагиназы, определяемой перед следующим введением пэгаспаргазы. Если активность аспарагиназы не достигает целевого значения, можно рассмотреть возможность перехода на другой препарат аспарагиназы (см. раздел 4.4.).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку пэгаспаргаза представляет собой белок с высокой молекулярной массой, она не выводится почками, поэтому нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Пожилые пациенты

Данные о применении препарата у пациентов старше 65 лет ограничены.

Дети

Детям в возрасте от рождения до 18 лет

Рекомендуемая доза для пациентов с площадью поверхности тела (ППТ) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ составляет 2500 МЕ пэгаспаргазы (эквивалентно 3,3 мл препарата Онкаспар)/ м^2 площади поверхности тела каждые 14 дней.

Детям с площадью поверхности тела $< 0,6 \text{ м}^2$ следует вводить в дозе 82,5 МЕ пэгаспаргазы (эквивалентно 0,1 мл препарата Онкаспар)/кг массы тела каждые 14 дней.

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 Онкаспар можно вводить внутримышечно (в/м) или с помощью внутривенных (в/в) инфузий.

Для введения небольших объемов предпочтительным путем введения является внутримышечный. При внутримышечном назначении одномоментно вводимый объем препарата Онкаспар не должен превышать 2 мл у детей и подростков и 3 мл у взрослых. При необходимости введения большего объема препарата его следует ввести посредством нескольких инъекций в разные места.

При внутривенной инфузии препарат Онкаспар должен вводиться капельно в течение 1-2 ч в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (глюкозы).

Разбавленный раствор можно добавлять к уже проводимой инфузии или с 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы (глюкозы). Не следует вводить другие лекарственные препараты одновременно по одной и той же системе для внутривенных инфузий, что и препарат Онкаспар.

Инструкции по восстановлению и разбавлению этого лекарственного средства приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к пэгаспаргазе или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Тяжелые тромбозы, связанные с терапией L-аспарагиназой в анамнезе.

Наличие в анамнезе панкреатита, включая панкреатит, связанный с предыдущей терапией L-аспарагиназой (см. раздел 4.4.).

Тяжелые геморрагические осложнения, связанные с терапией L-аспарагиназой в анамнезе (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При каждом введении препарата Онкаспар пациенту, настоятельно рекомендуется регистрировать название и номер серии препарата для сохранения информации о том, какая у пациента использовалась серия препарата.

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 пэгаспаргазе, 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 4.3. и 4.8.).

За 30–60 минут до введения препарата Онкаспар пациентам должна быть проведена премедикация (см. раздел 4.2).

В качестве меры предосторожности пациент должен оставаться под наблюдением в течение часа после введения препарата; должны быть доступны реанимационное оборудование и другие необходимые средства для лечения анафилаксии (адреналин, кислород, глюкокортикостероиды для внутривенного введения и др.). У пациентов с серьезными реакциями гиперчувствительности следует прекратить введение препарата Онкаспар (см. разделы 4.3. и 4.8.). В зависимости от степени тяжести симптомов, в качестве лечения может потребоваться введение антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и вазопрессорных лекарственных препаратов.

Влияние на поджелудочную железу

У пациентов, получавших препарат Онкаспар, наблюдалось развитие панкреатита, включая геморрагический и некротизирующий с летальным исходом (см. раздел 4.8.).

Пациенты должны быть информированы о признаках и симптомах панкреатита, которые, при отсутствии лечения, могут привести к летальному исходу.

При подозрении на развитие панкреатита терапия препаратом Онкаспар должна быть прекращена; при подтверждении диагноза панкреатита, терапию препаратом Онкаспар возобновлять не следует.

Для выявления ранних признаков воспаления поджелудочной железы следует часто контролировать активность сывороточной амилазы и/или липазы. Поскольку при одновременном применении препарата Онкаспар и преднизолона может наблюдаться нарушение толерантности к глюкозе, следует контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Коагулопатия

У пациентов, получающих пэгаспаргазу, возможно развитие серьезных тромботических явлений, в том числе тромбоз сагиттального синуса (см. раздел 4.8.). У пациентов с тяжелыми тромбозами введение препарата Онкаспар следует прекратить.

У пациентов, получающих пэгаспаргазу, могут наблюдаться увеличение протромбинового времени (ПВ), частичного тромбопластинового времени (ЧТВ), гипофибриногенемия и снижение уровня антитромбина III (АТIII). Показатели коагуляции следует контролировать перед началом терапии и периодически во время и после лечения, особенно при одновременном применении других лекарственных препаратов с антикоагулянтным действием, таких как ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты (см. раздел 4.5.), или при одновременной химиотерапии по схеме, включающей, в том числе метотрексат, даунорубин, глюкокортикостероиды. При выраженном снижении фибриногена или дефиците АТIII следует рассмотреть возможность применения соответствующей заместительной терапии.

Остеонекроз

При совместном применении препарата с глюкокортикостероидами остеонекроз (аваскулярный некроз) является возможным осложнением гиперкоагуляции, которое отмечается у детей и подростков, чаще у девочек (см. разделы 4.5 и 4.8.). Поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами детского и подросткового возраста с целью выявления любых клинических признаков/симптомов остеонекроза. Клиническое суждение лечащего врача должно определять план терапии каждого пациента на основе индивидуальной оценки пользы/риска в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОЛЛ и принципами поддерживающей терапии.

Влияние на печень

Комбинированная терапия препаратом Онкаспар с другими гепатотоксичными лекарственными препаратами может оказывать тяжелое токсическое действие на печень.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Онкаспар в сочетании с гепатотоксичными препаратами, особенно при наличии нарушений функции печени. Следует проводить наблюдение за пациентами для выявления изменений со стороны показателей функции печени.

У пациентов с филадельфийской хромосомой, у которых лечение ингибиторами тирозинкиназы (например, иматинибом) сочетается с терапией L-аспарагиназой, возрастает риск развития гепатотоксичности. Это следует учитывать при рассмотрении вопроса о применении препарата Онкаспар у таких пациентов.

У пациентов, получавших Онкаспар в сочетании со стандартной химиотерапией, в том числе во время индукционной фазы многофазной химиотерапии, наблюдалась веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), включая тяжелые, опасные для жизни и потенциально смертельные случаи (см. раздел 4.8.).

Признаки и симптомы ВОБ включают быстрое увеличение массы тела, задержку жидкости с асцитом, гепатомегалию, тромбоцитопению и быстрое повышение уровня билирубина. Для предотвращения ВОБ важно обратить внимание на выявление факторов риска, таких как

имеющееся заболевание печени или ВОБ в анамнезе. Необходимо своевременное распознавание и надлежащее лечение ВОБ. Пациентов с ВОБ следует лечить в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Из-за риска развития гипербилирубинемии рекомендуется контролировать концентрацию билирубина перед началом терапии и перед введением каждой дозы.

Влияние на центральную нервную систему

Комбинированная терапия препаратом Онкаспар может оказывать токсическое действие на центральную нервную систему. Сообщалось о случаях развития энцефалопатии (включая синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии) (см. раздел 4.8.).

Препарат Онкаспар может вызывать признаки и симптомы нарушений со стороны центральной нервной системы, такие как сонливость, спутанность сознания, судороги. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением для выявления этих симптомов, особенно если препарат Онкаспар применяют в сочетании с нейротоксичными лекарственными препаратами (такими как винкристин и метотрексат; см. раздел 4.5.).

Миелосупрессия

Пэгаспаргаза может вызывать миелосупрессию, прямо или косвенно (изменяя миелосупрессивное действие других лекарственных препаратов, таких как метотрексат или 6-меркаптопурин). Таким образом, применение препарата Онкаспар может привести к увеличению риска развития инфекционных заболеваний.

Уменьшение количества циркулирующих лимфоцитов часто довольно выражено, а нормальное или слишком низкое количество лейкоцитов часто наблюдается в первые дни после начала терапии. Это может быть связано с выраженным повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке. Может развиваться мочекишечная нефропатия. Для контроля терапевтического эффекта необходимо тщательно контролировать показатели периферической крови и костного мозга пациента.

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.

Контрацепция

Во время лечения препаратом Онкаспар и в течение, по меньшей мере 6 месяцев после его прекращения следует применять надежные методы контрацепции, за исключением пероральных контрацептивов. Поскольку нельзя исключить косвенное взаимодействие между пероральными контрацептивами и пэгаспаргазой, применение пероральных контрацептивов не считается приемлемым методом контрацепции (см. разделы 4.5. и 4.6.).

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Снижение пэгаспаргазой концентрации белков в сыворотке крови может привести к увеличению токсичности других лекарственных средств, связанных с белками сыворотки крови.

Кроме того, ингибируя синтез белка и деление клеток, пэгаспаргаза может нарушать механизм действия других препаратов, для осуществления механизма действия которых требуется деление клеток, например, метотрексата.

Метотрексат и цитарабин могут по-разному взаимодействовать с препаратом Онкаспар: их предшествующее введение может синергетически усиливать действие пэгаспаргазы. Если эти препараты применяются после введения препарата Онкаспар, действие пэгаспаргазы может быть ослаблено антагонистически.

Пэгаспаргаза может влиять на метаболизм и выведение других лекарственных средств, учитывая ее влияния на синтез белка и функцию печени, а также совместное применение с другими химиотерапевтическими препаратами, которые, как известно, взаимодействуют с ферментами системы цитохрома P450.

Применение препарата Онкаспар может сопровождаться различными значениями концентрации факторов свертывания крови. Это может способствовать развитию склонности к кровотечению и/или тромбозу. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов, таких как кумарин, гепарин, а также, дипиридамола, ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов, или при одновременном назначении схемы химиотерапии, включающей метотрексат, даунорубин, глюкокортикостероиды.

При одновременном применении глюкокортикостероидов (например, преднизолона) и пэгаспаргазы изменения показателей коагуляции (например, снижение фибриногена и дефицит антитромбина III) могут быть более выраженными.

Пэгаспаргаза может повышать риск развития остеонекроза, вызванного глюкокортикостероидами, у детей и подростков при их совместном применении, с более высоким риском его появления у девочек из-за потенциального увеличения экспозиции дексаметазона (см. разделы 4.4 и 4.8).

Применение винкристина непосредственно до или во время лечения пэгаспаргазой может увеличивать токсичность пэгаспаргазы. Введение препарата Онкаспар перед винкристином может привести к увеличению нейротоксичности винкристина. Следовательно, для уменьшения проявлений токсичности винкристин следует вводить не менее чем за 12 часов до препарата Онкаспар.

Нельзя исключать косвенное взаимодействие между пэгаспаргазой и пероральными контрацептивами из-за гепатотоксичности пэгаспаргазы, что может привести к нарушению печеночного клиренса пероральных контрацептивов. Поэтому одновременное применение Онкаспара с пероральными контрацептивами не рекомендуется. Женщинам с детородным потенциалом, следует применять другие методы контрацепции (см. разделы 4.4. и 4.6.).

Одновременная вакцинация живыми вакцинами может приводить к увеличению риска развития тяжелых инфекционных заболеваний, связанных с иммуносупрессивным действием пэгаспаргазы, особенностями основного заболевания и комбинированной химиотерапией (см. раздел 4.4.). Поэтому вакцинация живыми вакцинами должна проводиться не ранее, чем через 3 месяца после прекращения полного лечения лейкоза.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенты мужского и женского пола должны применять эффективные противозачаточные средства во время лечения и в течение по меньшей мере 6 месяцев после прекращения

лечения препаратом Онкаспар. Поскольку нельзя исключить косвенное взаимодействие между пероральными противозачаточными средствами и пэгаспаргазой, пероральная контрацепция не считается достаточно безопасным методом в данной клинической ситуации. Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции, за исключением пероральных противозачаточных средств (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Беременность

Получено недостаточно данных о применении L-аспарагиназы во время беременности. Данные о применении препарата Онкаспар у беременных женщин отсутствуют. Исследования репродуктивной функции при применении пэгаспаргазы на животных не проводились, однако в исследованиях L-аспарагиназы было выявлено тератогенное действие (см. раздел 5.3.). По этой причине и исходя из фармакологических свойств препарата, Онкаспар нельзя применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения пэгаспаргазой.

Лактация

Данные о выделении пэгаспаргазы с грудным молоком отсутствуют. Исходя из фармакологических свойств препарата, нельзя исключить риск в отношении новорожденных и младенцев, связанный с получением препарата через грудное молоко. В качестве меры предосторожности грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения препаратом Онкаспар и может быть возобновлено только после прекращения применения данного препарата.

Фертильность

Исследования с изучением влияния пэгаспаргазы на фертильность не проводились.

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

Препарат Онкаспар оказывает значительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. У пациентов, получавших препарат Онкаспар вместе с другими лекарственными средствами для химиотерапии, были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: сонливость, спутанность сознания, головокружение, обморок, судороги.

Во время приема препарата Онкаспар пациентам следует рекомендовать не водить автомобиль и не управлять механизмами, если они отмечают наличие тех или иных нежелательных реакций, которые могут снизить способность к вождению автомобиля и управлению механизмами (см. раздел 4.4.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, описанные в данном разделе, были выявлены при проведении клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата Онкаспар у пациентов с ОЛЛ. Профиль безопасности препарата составлен на основании данных рандомизированных, контролируемых, проспективных, открытых многоцентровых исследований с применением препарата Онкаспар в дозе 2500 Е/м² внутривенно в качестве препарата сравнения (исследования DFCI 11-001 и AALL07P4). Кроме того, при описании профиля безопасности учтены данные других исследований препарата Онкаспар, в частности, исследования по сравнению фармакокинетики жидкой и лиофилизированной форм пэгаспаргазы (CL2-95014-002) и соответствующего дополнительного исследования (CL2-95014-003); при составлении профиля безопасности препарата Онкаспар были также учтены данные исследований с внутримышечным введением препарата (исследования CCG-1962 и CCG-1991) (см. раздел 5.1. относительно CCG-1962 и CCG-1991).

Наиболее частые нежелательные реакции во время применения препарата Онкаспар (отмечались по крайней мере в 2 исследованиях с частотой более 10 %) включали повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в крови, удлинение частичного тромбопластинового времени, гипертриглицеридемию, гипергликемию и фебрильную нейтропению.

Наиболее частые тяжелые нежелательные реакции во время применения препарата Онкаспар (3-й и 4-й степени тяжести) с частотой более 5 % в исследованиях DFCI 11-001 и AALL07P4 включали повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в крови, фебрильную нейтропению, гипергликемию, повышение активности липазы и панкреатит.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции и их частота встречаемости перечислены в таблице 1. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Таблица 1

Сводная таблица нежелательных реакций, связанных с применением препарата Онкаспар

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто: Инфекции, сепсис
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто: Фебрильная нейтропения Часто: Анемия, коагулопатия Частота неизвестна: Недостаточность костного мозга
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто: Реакции гиперчувствительности, крапивница, анафилактическая реакция Частота неизвестна: Анафилактический шок
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто: Снижение аппетита, гипергликемия Часто: Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия Частота неизвестна: Диабетический кетоацидоз, гипогликемия
Психические нарушения	Частота неизвестна: Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: Судороги, периферическая моторная нейропатия, обморок Редко: Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии Частота неизвестна: Сонливость, тремор*
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто: Эмболия** Часто: Тромбоз*** Частота неизвестна: Острое нарушение мозгового кровообращения, кровотечение, тромбоз верхнего сагиттального синуса
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто: Гипоксия
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто: Панкреатит, диарея, боль в животе, тошнота Часто: Рвота, стоматит, асцит Редко: Геморрагический панкреатит, некротизирующий

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто: Инфекции, сепсис
	панкреатит Частота неизвестна: Псевдокисты поджелудочной железы, паротит*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто: Гепатотоксичность, стеатоз печени Редко: Некроз клеток печени, желтуха, холестаз, печеночная недостаточность Частота неизвестна: Веноокклюзионная болезнь
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто: Сыпь Частота неизвестна: Токсический эпидермальный некролиз*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто: Боли в конечностях Частота неизвестна: Остеонекроз (см. разделы 4.4 и 4.5)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна: Острая почечная недостаточность*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Частота неизвестна: Повышение температуры тела
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто: Снижение массы тела, гипоальбуминемия, повышение концентрации аланинаминотрансферазы, повышение концентрации аспартатаминотрансферазы, гипертриглицеридемия, снижение концентрации фибриногена в крови, повышение концентрации липазы, повышение концентрации амилазы, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, повышение концентрации билирубина в крови, снижение уровня антитромбина III****, снижение количества нейтрофилов**** Часто: Удлинение протромбинового времени, повышение международного нормализованного отношения, гипокалиемия, повышение концентрации холестерина в крови, гипофибриногенемия, повышение концентрации гамма-глутамил трансферазы Частота неизвестна: Повышение концентрации мочевины в крови, выработка антител к пэгаспаргазе, снижение количества тромбоцитов, гипераммониемия

* Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении других препаратов аспарагиназы данного класса

** Случаи тромбоэмболии легочной артерии, венозного тромбоза, тромбоза вен конечностей и тромбофлебита поверхностных вен были зарегистрированы в исследовании DFCI 11-001

*** Поясняющая информация: тромбоз сосудов ЦНС

**** Случаи снижения уровня антитромбина III и количества нейтрофилов наблюдались в исследованиях CL2-95014-002 и CL2-95014-003

Описание отдельных нежелательных реакций

При лечении аспарагиназой отмечались нижеследующие нежелательные реакции. Хотя эти реакции не были специфичны именно для пэгаспаргазы, они могут развиваться при лечении препаратом Онкаспар:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Препарат Онкаспар может вызывать миелосупрессию легкой или средней степени тяжести с поражением всех трех ростков клеток крови.

В случае тяжелых кровотечений/кровоизлияний и тромбозов могут поражаться сосуды головного мозга, что может приводить к инсульту, судорогам, головной боли или потере сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Препарат Онкаспар может вызывать нарушения со стороны нервной системы, проявляющиеся судорогами, и менее часто - спутанностью сознания и сонливостью (легкое нарушение сознания).

В редких случаях может развиваться синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии.

В очень редких случаях наблюдался тремор пальцев рук.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Приблизительно у половины пациентов возникают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта легкой и средней степени тяжести, такие как потеря аппетита, тошнота, рвота, спастические боли в животе, диарея и снижение массы тела.

Часто может развиваться острый панкреатит. Получены единичные сообщения об образовании псевдокист (до 4 месяцев после введения последней дозы препарата).

В редких случаях развивается геморрагический или некротизирующий панкреатит. Во время лечения L-аспарагиназой описан один случай панкреатита с одновременным развитием острого паротита. Зарегистрированы единичные случаи геморрагического или некротизирующего панкреатита с летальным исходом.

Во время и после завершения лечения препаратом Онкаспар может наблюдаться повышение концентрации амилазы в сыворотке крови.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

В редких случаях во время лечения по схемам, содержащим L-аспарагиназу, может развиваться острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Могут возникать аллергические реакции с кожными проявлениями. Описан один случай токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) при применении L-аспарагиназы.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Часто возникало нарушение эндокринной функции поджелудочной железы, преимущественно в виде нарушения метаболизма глюкозы. Описаны случаи диабетического кетоацидоза и гиперосмолярной гипергликемии, которые, как правило, устранялись при введении инсулина.

Нарушения метаболизма и питания

Наблюдались отклонения концентраций липидов в сыворотке крови. Изменения концентраций липидов в сыворотке крови (в большинстве случаев без клинических симптомов) регистрируются очень часто.

Повышение концентрации мочевины в сыворотке крови встречается часто, не зависит от дозы препарата и почти всегда является признаком преренального метаболического дисбаланса.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

После инъекции может отмечаться повышение температуры тела, которое обычно проходит самостоятельно.

Нарушения со стороны иммунной системы

Выявлены специфические антитела к пэгаспаргазе. Их наличие скоррелировано с развитием реакций гиперчувствительности. Кроме того, были выявлены нейтрализующие антитела,

снижающие клиническую эффективность препарата, однако недостаточно данных, чтобы определить, связано ли развитие антител с потерей активности аспарагиназы.

Во время применения препарата Онкаспар могут развиваться реакции гиперчувствительности, включая угрожающие жизни анафилактические реакции, ангионевротический отек, отек губ или глаз, эритему, снижение артериального давления, бронхоспазм, одышку, зуд и сыпь (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто встречаются отклонения показателей функции печени. Часто регистрируется независимое от дозы повышение активности трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

Быстрое увеличение массы тела, задержка жидкости с асцитом, гепатомегалия с быстрым повышением уровня билирубина в сыворотке крови и персистирующая тромбоцитопения могут указывать на риск развития тяжелой ВОБ, которая может привести к летальному исходу при отсутствии лечения (см. раздел 4.4.).

Очень часто может отмечаться стеатоз печени. Регистрировались редкие случаи холестаза, желтухи, некроза печеночных клеток и печеночной недостаточности с летальным исходом.

Нарушение синтеза белков может приводить к снижению концентрации белка в сыворотке крови. Во время лечения у большинства пациентов наблюдается независимое от дозы снижение концентрации сывороточного альбумина.

Эти типы нежелательных реакций при применении препарата Онкаспар сходны с таковыми при применении нативной непэглированной L-аспарагиназы (в частности, нативной аспарагиназы *E. coli*).

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул.А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. почта: pharm@dlsmi.kg

<http://dlsmi.kg>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: (+374 10) 20-05-05,

+ (374 96) 22-05-05
Эл. почта: info@ampra.am,
vigilance@pharm.am
<http://pharm.am>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а.

УП «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 231-85-14

Факс: +375 (17) 252-53-58

Телефон отдела фармаконадзора:

+375 (17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Есть данные о случаях непреднамеренной передозировки препарата Онкаспар. После передозировки наблюдались: повышение активности печеночных ферментов, сыпь и гипербилирубинемия.

Специфический антидот отсутствует. В случае передозировки, за пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления признаков и симптомов нежелательных реакций, а также проводить необходимое симптоматическое и поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства и иммуномодуляторы, другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX24

Механизм действия

Механизм действия L-аспарагиназы связан с ферментативным расщеплением аминокислоты L-аспарагина с образованием аспарагиновой кислоты и аммония. Истощение запасов L-аспарагина в крови приводит к подавлению синтеза белков, ДНК и РНК, в особенности в лейкемических бластах, которые не способны синтезировать L-аспарагин и в результате этого подвергаются апоптозу.

При этом нормальные клетки способны синтезировать L-аспарагин и в меньшей степени страдают от быстрого снижения его запасов во время лечения ферментом L-аспарагиназой. Пэгилирование не приводит к изменению ферментативных свойств L-аспарагиназы, однако оказывает влияние на фармакокинетику и иммуногенность данного фермента.

Фармакодинамические эффекты

Антилейкемический эффект L-аспарагиназы связан со стойким истощением запасов L-аспарагина в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Фармакодинамическое действие препарата Онкаспар оценивалось после его внутримышечного (исследование CCG-1962) и внутривенного введения (исследование AALL07P4).

В исследовании CCG-1962 фармакодинамическое действие препарата Онкаспар оценивалось путем серии измерений уровня аспарагина в сыворотке крови (n = 57) и СМЖ (n = 50) у детей с впервые диагностированным ОЛЛ из группы стандартного риска, которые получали три дозы препарата Онкаспар (по 2500 МЕ/м² ППТ) внутримышечно — одну дозу в течение фазы индукции и две дозы в течение фазы отсроченной интенсификации лечения. Снижение

концентрации аспарагина в сыворотке крови обнаруживалось на 4-й день после введения первой дозы препарата в течение фазы индукции. Концентрация аспарагина достигала минимального значения на 10-й день после введения указанной дозы. Концентрация аспарагина в сыворотке крови около 1 мкмоль/л сохранялась приблизительно 3 недели. При активности аспарагиназы >0,1 МЕ/мл концентрация аспарагина снижалась до <3 мкмоль/л. Концентрация аспарагина в СМЖ, которая до лечения составляла 2,3 мкмоль/л, снижалась до 1,1 мкмоль/л на 7-й день и до 0,6 мкмоль/л на 28-й день фазы индукции (см. раздел 5.1.3).

В исследовании AALL07P4 фармакодинамическое действие препарата Онкаспар оценивалось у 47 пациентов с ОЛЛ из клеток-предшественниц В-лимфоцитов из группы высокого риска с поддающимися оценке данными, которые получали препарат Онкаспар внутривенно в дозе 2500 МЕ/м² ППТ в течение фазы индукции и консолидации. Концентрация L-аспарагина в плазме крови снижалась до уровня, не достигающего порога количественного определения, в течение 24 часов после введения препарата Онкаспар в течение фазы индукции и первой фазы консолидации. Истощение запасов аспарагина сохранялось приблизительно в течение 2 недель. Концентрация аспарагина в СМЖ снижалась к 4-му дню после введения препарата в течение фазы индукции и, как правило, оставалась ниже порога обнаружения, к 18-му дню после введения препарата.

Результаты этих двух исследований показали, что введение препарата Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м² ППТ внутримышечно (в исследовании CCG-1962) и внутривенно (в исследовании AALL07P4) обеспечивало стойкое истощение запасов L-аспарагина, сохраняющееся приблизительно в течение 2 недель после введения препарата.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Онкаспар оценивались в трех клинических исследованиях с применением препарата в виде раствора для инъекций/инфузий в рамках первой линии терапии ОЛЛ: в исследовании CCG-1962 у пациентов с ОЛЛ из группы стандартного риска, в исследовании AALL07P4 у пациентов с ОЛЛ из группы высокого риска и в исследовании DFCI 11-001 у пациентов с ОЛЛ из групп стандартного и высокого риска.

Эффективность препарата Онкаспар у пациентов с рецидивом или рефрактерностью заболевания и клинически проявляемой аллергической реакцией на нативную L-аспарагиназу *E. coli* оценивалась в объединенной выборке из 94 участников 6 открытых исследований (ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 и ASP-001C/003C).

Первая линия (пациенты с ОЛЛ с отсутствием гиперчувствительности к нативной L-аспарагиназе *E. coli*)

Безопасность и эффективность препарата Онкаспар оценивалась в рамках открытого, многоцентрового, рандомизированного исследования с активным контролем (исследование CCG-1962). В данном исследовании 118 пациентов педиатрической группы в возрасте от 1 до 9 лет ОЛЛ стандартного риска, ранее не получавшие лечение, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения лечения препаратом Онкаспар или нативной L-аспарагиназой *E. coli* в рамках комбинированной терапии. Препарат Онкаспар вводился внутримышечно в дозе 2500 МЕ/м² ППТ на 3-й день 4-недельной фазы индукции и на 3-й день каждой из двух 8-недельных фаз отсроченной интенсификации. Нативная L-аспарагиназа *E. coli* применялась внутримышечно в дозе 6000 МЕ/м² ППТ три раза в неделю — 9 доз в течение фазы индукции и 6 доз в течение каждой из фаз интенсификации.

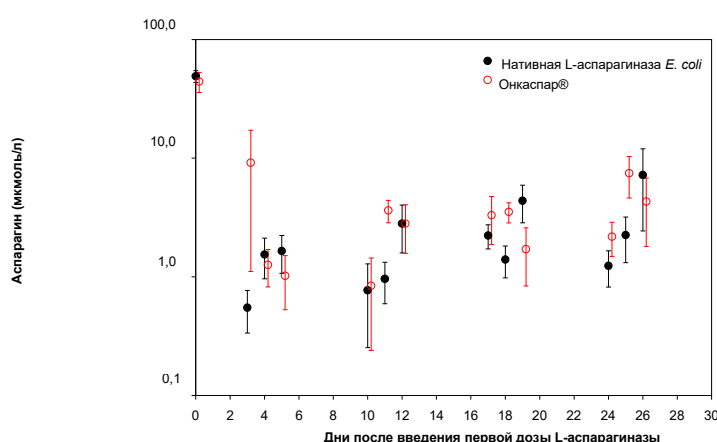
Первичная оценка эффективности основывалась на демонстрации сходного истощения запасов аспарагина (по выраженности и продолжительности) в группе препарата Онкаспар и в группе нативной L-аспарагиназы *E. coli*. Установленной протоколом целью исследования являлось снижение концентрации аспарагина в сыворотке крови до 1 мкмоль/л. Доля пациентов с истощением запасов аспарагина данной степени была сходной в обеих группах

лечения во всех установленных протоколом временных точках на протяжении трех фаз терапии.

В течение всех фаз лечения концентрация аспарагина в сыворотке крови снижалась в течение 4 дней после введения первой дозы аспарагиназы в рамках фазы лечения и оставалась низкой приблизительно 3 недели как в группе препарата Онкаспар, так и в группе нативной L-аспарагиназы *E. coli*. Показатели концентрации аспарагина в сыворотке крови в течение фазы индукции показаны на рисунке 1. Динамика истощения запасов аспарагина в течение обеих фаз отсроченной интенсификации была сходной с таковой в течение фазы индукции.

Рисунок 1

Средняя ($\pm$ стандартная ошибка) концентрация аспарагина в сыворотке крови в течение фазы индукции в исследовании CCG-1962



Примечание. Препарат Онкаспар применялся в дозе 2500 МЕ/м² ППТ внутримышечно на 3-й день 4-недельной фазы индукции. Нативная L-аспарагиназа *E. coli* применялась в дозе 6000 МЕ/м² ППТ внутримышечно 3 раза в неделю (9 доз в течение фазы индукции).

Концентрация аспарагина в СМЖ определялась у 50 пациентов в течение фазы индукции. Средняя концентрация аспарагина в СМЖ до начала лечения составляла 3,1 мкмоль/л и затем снизилась до 1,7 мкмоль/л на 4-й $\pm$ день и до 1,5 мкмоль/л на 25-й $\pm$ 1 день после введения препарата Онкаспар. Эти данные были сходными с таковыми в группе лечения нативной L-аспарагиназой *E. coli*.

Данные о выживаемости без событий (ВБС) в группе препарата Онкаспар и в группе нативной L-аспарагиназы *E. coli* обобщены в таблице 2. Дизайн исследования CCG-1962 не предполагал оценку разницы по частоте ВБС.

Таблица 2

Бессобытийная выживаемость через 3, 5 и 7 лет (исследование CCG-1962)

	Онкаспар	Нативная L-аспарагиназа <i>E. coli</i>
Частота 3-летней ВБС, % (95 % ДИ)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Частота 5-летней ВБС, % (95 % ДИ)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Частота 7-летней ВБС, % (95 % ДИ)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

В исследовании CCG-1962 наиболее частыми нежелательными реакциями являлись инфекции, включая две угрожающие жизни инфекции (по 1 пациенту в каждой группе). Показатели частоты и виды нежелательных реакций 3-й и 4-й степени тяжести в целом были сходными в обеих группах лечения. У 2 пациентов из группы препарата Онкаспар имели место аллергические реакции в течение первой фазы отсроченной интенсификации (аллергическая реакция 1-й степени тяжести и крапивница 3-й степени тяжести).

Было проведено пилотное исследование с участием пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ из клеток-предшественниц В-лимфоцитов в возрасте от 1 до неполного 31 года (исследование AALL07P4). Это открытое, контролируемое, рандомизированное исследование проводилось с целью сравнения экспериментальной пэгилированной аспарагиназы с препаратом Онкаспар при их применении в качестве компонента комбинированной химиотерапии в рамках первой линии лечения ОЛЛ. Критерии отбора по количеству лейкоцитов включали: а) возраст 1–10 лет: количество лейкоцитов $\geq 50\,000$ клеток/мкл; б) возраст 10–30 лет: любое количество лейкоцитов; с) предшествующая терапия глюкокортикостероидами: любое количество лейкоцитов. К участию в исследовании не допускались пациенты, которые в прошлом получали цитотоксическую химиотерапию (за исключением применения глюкокортикостероидов и интратекального введения цитарабина). В данное исследование было включено 166 пациентов и 163 пациента получили лечение препаратом Онкаспар или экспериментальной пэгилированной аспарагиназой: 54 пациентам было назначено лечение препаратом Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м^2 ППТ. Препарат Онкаспар применялся внутривенно в дозе 2500 МЕ/м^2 ППТ в течение фаз индукции, консолидации, отсроченной интенсификации и промежуточной поддерживающей терапии у пациентов с ОЛЛ из группы высокого риска, получавших лечение по усиленному протоколу Berlin-Frankfurt-Münster. Процентное количество пациентов в группе лечения препаратом Онкаспар с поддающимися оценке данными об отсутствии минимальной остаточной болезни (МОБ) [$< 0,1\%$ лейкоэмических клеток в костном мозге] на 29-й день фазы индукции составило 80% (40/50). Через 4 года ВБС и общая выживаемость (ОВ) в группе препарата Онкаспар составляли $81,8\%$ (95 % ДИ: 62,9–91,7 %) и $90,4\%$ (95 % ДИ: 78,5–95,9 %) соответственно. В группе препарата Онкаспар частота реакций гиперчувствительности всех степеней тяжести составляла $5,8\%$, анафилактических реакций — $19,2\%$, панкреатита — $7,7\%$. Частота фебрильной нейтропении 3-й степени тяжести и выше составляла $15,4\%$.

Исследование DF01 11-001, проведенное Институтом онкологии Dana-Farber (DFCI), представляет собой рандомизированное, многоцентровое исследование с активным контролем с внутривенным введением экспериментальной пэгилированной аспарагиназы в сравнении с препаратом Онкаспар у детей и подростков в возрасте от 1 до неполных 22 лет с впервые диагностированным ОЛЛ, получавших лечение по базовому протоколу для ОЛЛ, предложенному консорциумом DFCI. Всего было рандомизировано 239 пациентов, из которых 237 пациентов (146 мужчин и 91 женщина) получали лечение исследуемым препаратом; лечение препаратом Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м^2 получали 119 пациентов (115 пациентов с диагнозом ОЛЛ). Лечение проводилось в течение фазы индукции (7-й день) и затем один раз в 2 недели в рамках 30-недельной постиндукционной терапии. Рандомизация пациентов проводилась со стратификацией по группе риска (стандартный, высокий или очень высокий риск) для В- и Т-клеточного ОЛЛ. Процентное количество пациентов из группы препарата Онкаспар с поддающимися оценке данными о низком показателе МОЗ по завершении фазы индукции ($< 0,001$) на 32-й день составляло $87,9\%$ (80/91). В данном исследовании частота ВБС через 1 год составляла $98,0\%$ (95 % ДИ: 92,4–99,5) и поддерживалась в течение 2 лет — $98,0\%$ [95 % ДИ: 92,4 %, 99,5 %]. В данном исследовании частота ОВ через 1 год составляла 100% (95 % ДИ: 100–100) и поддерживалась в течение 2 лет — 100% (95 % ДИ: 100–100).

Пациенты с ОЛЛ с наличием гиперчувствительности к нативной L-аспарагиназе *E. coli*

В 6 открытых исследованиях препарата Онкаспар изучался при рецидивировавших или рефрактерных гематологических заболеваниях. В этих исследованиях лечение препаратом Онкаспар получали 94 пациента с ОЛЛ, у которых в анамнезе имелись сведения о клинически проявляемых аллергических реакциях на нативную L-аспарагиназу *E. coli*. Один пациент получал препарат Онкаспар в дозах 250 и 500 МЕ/м² ППТ внутривенно. Остальные пациенты получали препарат в дозе 2000 или 2500 МЕ/м² ППТ внутримышечно или внутривенно. Пациенты получали препарат Онкаспар в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами в рамках многокомпонентной химиотерапии. Анализ наилучшего терапевтического ответа за все время участия в исследовании у 65 пациентов с ОЛЛ, получавших препарат Онкаспар в рамках 5 исследований, показал, что полная ремиссия имела место у 30 (46 %) пациентов, неполная ремиссия — у 7 (11 %) пациентов и улучшение гематологических показателей — у 1 (2 %) пациента. В другом исследовании с участием 29 пациентов с ОЛЛ с гиперчувствительностью, получавших лечение препаратом Онкаспар, ответ во время фазы индукции был оценен у 11 пациентов. Из них у 3 (27 %) пациентов была достигнута полная ремиссия, у 1 (9 %) пациента — неполная ремиссия, у 1 (9 %) пациента — улучшение гематологических показателей и у 2 (18 %) пациентов — терапевтическая эффективность. Терапевтической эффективностью считалось клиническое улучшение, которое не соответствовало критериям других благоприятных исходов. В течение фазы поддерживающей терапии ответ был оценен у 19 пациентов. Из них у 17 (89 %) пациентов была достигнута полная ремиссия и у 1 (5 %) пациента наблюдалась терапевтическая эффективность.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства препарата Онкаспар оценивались по активности аспарагиназы, которая измерялась путем проведения ферментативного анализа после внутримышечного (в исследовании CCG-1962) и внутривенного (в исследованиях AALL07P4 и DFCI 11-001) введения препарата.

В исследовании CCG-1962 средняя активность аспарагиназы достигала максимальной величины 1 Е/мл на 5-й день после инъекции. Средний период полувыведения препарата после всасывания из места инъекции составляет 1,7 дня, а период полувыведения в фазе элиминации — 5,5 дня. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 1,86 л/м², а клиренс — 0,169 л/м² в день.

В исследовании AALL07P4 показатели фармакокинетики (ФК) после однократного внутривенного введения препарата в дозе 2500 МЕ/м² в течение фазы индукции были рассчитаны с использованием бескамерной модели фармакокинетического анализа на основании данных исследования последовательно взятых образцов плазмы крови. Полученные результаты представлены в таблице 3 (см. раздел 5.1). Величины C_{max} и AUC препарата Онкаспар имели тенденцию к снижению у мужчин, пациентов с более высоким ИМТ, а также у пациентов в возрасте более 10 лет. В течение фазы индукции после однократного внутривенного введения препарата Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м² активность аспарагиназы более или равна 0,1 МЕ/мл сохранялась до 18 дней после введения препарата у 95,3 % пациентов.

Таблица 3

Показатели фармакокинетики после однократного внутривенного введения препарата Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м² ППТ в течение фазы индукции (N = 47; исследование AALL07P4)

Показатели ФК	Арифметическое среднее (SD)
C_{max} (мМЕ/мл)*	1638 (459.1)
T_{max} (ч)*	1.25 (1.08, 5.33) [†]

AUC _{0-t} (мМЕ/день/мл)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (мМЕ/день/мл) [†]	16570 (4810)
t _{1/2} (дни) [‡]	5.33 (2.33)
CL (л/день) [‡]	0.2152 (0.1214)
V _{ss} (л) [‡]	1.95 (1.13)

* N=47 пациентов с поддающимися оценке данными.

[†] Медиана (10-й, 90-й процентиля).

[‡] N=46 пациентов с поддающимися оценке данными.

В исследовании DFCI 11-001 оценка активности аспарагиназы проводилась после однократного внутривенного введения препарата Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м² ППТ в течение фазы индукции и затем один раз в 2 недели в рамках постиндукционной терапии (см. раздел 5.1.). В течение фазы индукции активность аспарагиназы в плазме крови $\geq 0,1$ МЕ/мл сохранялась в течение 18 дней после введения препарата у 93,5 % пациентов. В рамках постиндукционной терапии наименьшая (остаточная) активность аспарагиназы выше 0,4 МЕ/мл сохранялась с 7-й по 25-ю неделю у 100 % пациентов. Эти результаты указывают на то, что при однократном и многократном (один раз в 2 недели) применении препарата Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м² ППТ клинически значимый уровень активности аспарагиназы сохранялся в течение всего интервала между дозами (в течение 2 недель).

Пациенты с впервые диагностированным ОЛЛ получали однократные внутримышечные инъекции препарата Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м² ППТ или нативной L-аспарагиназы *E. coli* (25 000 МЕ/м² ППТ) или *Erwinia* (25 000 МЕ/м² ППТ). Период полувыведения препарата Онкаспар из плазмы крови (5,7 дня) был значительно больше, чем периоды полувыведения нативной L-аспарагиназы *E. coli* (1,3 дня) или *Erwinia* (0,65 дня) из плазмы крови. Уровень немедленной гибели лейкоэмических клеток *in vivo* по данным флуоресценции с родамином был одинаковым для всех трех препаратов L-аспарагиназы.

Пациенты с ОЛЛ с несколькими рецидивами получали препарат Онкаспар или нативную аспарагиназу *E. coli* в рамках индукционной терапии. Препарат Онкаспар применялся внутримышечно в дозе 2500 МЕ/м² ППТ в дни 1 и 15 фазы индукции. Средняя величина периода полувыведения препарата Онкаспар из плазмы крови составляла 8 дней у пациентов с отсутствием гиперчувствительности (AUC — 10,35 МЕ/мл/день) и 2,7 дня у пациентов с гиперчувствительностью (AUC — 3,52 МЕ/мл/день).

Особые популяции

Контролируемые исследования с целью формального изучения фармакокинетики препарата Онкаспар в особых популяциях пациентов не проводились. Популяционный фармакокинетический анализ для препарата Онкаспар с использованием данных клинических исследований AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV), и CCG-1962 (IM) показал, что величина клиренса (линейная и насыщаемая) возрастала пропорционально ППТ, а объем распределения – с небольшим опережением ППТ. Данный анализ не выявил статистически значимых различий по показателям фармакокинетики между пациентами мужского и женского пола.

Влияние почечной и печеночной недостаточности на фармакокинетику препарата Онкаспар не изучалось. Пэгаспаргаза представляет собой белок с высокой молекулярной массой, который не выводится из организма почками. В связи с этим изменение фармакокинетики препарата Онкаспар у пациентов с почечной недостаточностью не прогнозируется.

Поскольку протеолитические ферменты, осуществляющие метаболизм препарата Онкаспар, повсеместно распределены в тканях, точная роль печени неизвестна. Однако прогнозируется, что любое ухудшение функции печени не будет создавать клинически значимых проблем при применении препарата Онкаспар.

Данные о применении препарата у пациентов пожилого возраста отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Фармакокинетическое/фармакодинамическое неклиническое сопоставление двух лекарственных форм Онкаспара, раствора для инъекций и инфузий и лиофилизата для приготовления раствора, было проведено на собаках после однократного и многократного введения внутривенно доз препарата из расчета 500 МЕ/кг. Ниже приведены результаты исследований раствора для инъекций и инфузий.

Острая токсичность

Лишь очень высокие однократные интраперитонеальные дозы пэгаспаргазы (25 000–100 000 МЕ/кг массы тела) вызывали гибель 14 % мышей. Введение препарата в этих же дозах сопровождалось легким гепатотоксическим действием. Нежелательные реакции включали потерю массы тела, пилоэрекцию и снижение активности. Уменьшение массы селезенки может быть признаком потенциального иммуносупрессивного эффекта препарата.

Внутривенное введение пэгаспаргазы в однократной дозе до 500 МЕ/кг массы тела хорошо переносилось у крыс и у собак.

Токсичность при многократном применении

В 4-недельном исследовании на крысах, получавших пэгаспаргазу в дозе 400 МЕ/кг/день интраперитонеально, наблюдалось снижение потребления пищи и массы тела по сравнению с контрольной группой.

В 3-месячном исследовании на мышах введение пэгаспаргазы в дозах до 500 МЕ/кг интраперитонеально или внутримышечно приводило к незначительным изменениям в клетках печени только у животных, получавших наивысшую дозу препарата.

Временное подавление прироста массы тела и временное снижение общего количества лейкоцитов наблюдались у собак, получавших пэгаспаргазу в дозе 1200 МЕ/кг в неделю в течение 2 недель. Повышение активности глутамат-пируват трансминазы также наблюдалось у каждой четвертой собаки.

Иммуногенность

В 12-недельном исследовании на мышах, получавших пэгаспаргазу внутримышечно или интраперитонеально в дозе 10,5 МЕ/особь еженедельно, иммуногенный ответ не обнаруживался.

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной токсичности пэгаспаргазы не проводилось.

Исследования эмбриотоксичности L-аспарагиназы выявили признаки тератогенного потенциала препарата у крыс, получавших препарат с 6-го по 15-й день гестации. Максимальная доза, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов (NOEL), для тератогенного действия составляла 300 МЕ/кг внутривенно. Введение препарата кроликам в дозе 50 или 100 МЕ/кг внутривенно с 8-го по 9-й день гестации сопровождалось формированием жизнеспособных эмбрионов с врожденными пороками развития. Величина NOEL не установлена. Множественные пороки развития и гибель эмбрионов наблюдались при введении препарата в терапевтическом диапазоне доз. Исследования влияния на фертильность и пери- и постнатальное развитие не проводились.

Канцерогенность, мутагенность, влияние на фертильность

Долговременные исследования канцерогенности пэгаспаргазы и исследования ее влияния на фертильность у животных не проводились.

Тест Эймса с использованием штаммов *Salmonella typhimurium* не выявил мутагенного потенциала пэгаспаргазы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза
Натрия дигидрофосфат моногидрат
Натрия гидрофосфат гептагидрат
Натрия хлорид
Натрия гидроксид (для доведения pH до 7,4)
Хлористоводородная кислота (для доведения pH до 7,4)

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)

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный раствор

Была продемонстрирована химическая и физическая стабильность при использовании в течение 24 часов при температуре ниже 25 °C. С микробиологической точки зрения, если способ восстановления не предотвращает риск микробного загрязнения, препарат следует использовать немедленно. В противном случае, за продолжительность и условия хранения несет ответственность персонал, работающий с препаратом.

Разбавленный раствор

Была продемонстрирована химическая и физическая стабильность при использовании в течение 48 часов при температуре от 2 °C до 8 °C. С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать немедленно. В противном случае, за продолжительность и условия хранения перед использованием отвечает персонал, работающий с препаратом; в норме время хранения не должно превышать 24 часа при температуре от 2 °C до 8 °C, если только восстановление / разбавление не проводилось в контролируемых и подтвержденных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C.
Не замораживать.

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

3750 МЕ препарата во флакон из нейтрального стекла (тип I) вместимостью 5 мл, укупоренный резиновой пробкой из бутилкаучука и обжатый алюминиевым колпачком и полипропиленовой крышкой с индикацией вскрытия с отрывным пояском.

Количество препарата в упаковке:

Для упаковок на русском и государственном языке (при необходимости): 1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Для упаковок на английском языке: 1 флакон вместе с листком-вкладышем на английском языке в картонной пачке (неотъемлемая часть упаковки, ввиду наличия контроля первого вскрытия) и листком-вкладышем на русском и государственном языке (при необходимости), закрепленным на пачке, с контролем первого вскрытия.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке (для упаковок с маркировкой на русском языке) или с листком-вкладышем, закрепленным на пачке (для упаковок на английском языке), с контролем первого вскрытия (при необходимости).

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

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.

Онкаспар следует вводить внутривенно или внутримышечно после восстановления препарата. Перед введением лиофилизат должен быть восстановлен с помощью 5,2 мл воды для инъекций (см. раздел 4.2.).

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 Онкаспар 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.

Восстановление

1. Во флакон вводят 5,2 мл воды для инъекций с помощью шприца с иглой 21 калибра.
2. Флакон следует осторожно вращать, пока лиофилизат не восстановится.
3. После восстановления раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не должен содержать видимых механических включений. Если восстановленный раствор мутный или в нем образовался осадок, не используйте его. Не встряхивайте раствор.
4. Раствор следует использовать в течение 24 часов после восстановления при температуре хранения ниже 25 °C.

Применение

1. Парентеральные лекарственные средства должны быть проверены на наличие твердых частиц до введения, должен использоваться только прозрачный, бесцветный раствор без видимых механических включений.
2. Лекарственное средство следует вводить внутривенно или внутримышечно. Раствор нужно вводить медленно.

Для внутримышечных инъекций объем не должен превышать 2 мл у детей и подростков и 3 мл у взрослых.

Для внутривенного введения восстановленный раствор должен быть разведен в 100 мл раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций или раствора глюкозы 5 %. Разбавленный раствор может добавляться к уже проводящейся инфузии раствора натрия хлорида 9 мг/мл, либо раствора глюкозы 5 % с таким расчетом, чтобы введение раствора произошло в течение 1-2 часов. Не вводите другие лекарственные средства в один и тот же внутривенный доступ во время введения Онкаспара (см. раздел 4.2.).

После разбавления раствор следует немедленно использовать. Если немедленное использование невозможно, разбавленный раствор можно хранить при температуре от 2 до

8 °C не более 48 часов (см. раздел 6.3.).

Утилизация отходов

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан и Кыргызская

Республика

ТОО «Сервье Казахстан»

050020, Казахстан, г. Алматы, пр. Достык, 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Республика Беларусь

Представительство УАО «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в

Республике Беларусь

220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70, оф. 303

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. почта: officeBY@servier.com

Республика Армения

Представительство «Лаборатории Сервье»

0002, г. Ереван, ул. Амиряна, 15, магазин 100, Кентрон

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. почта: pvarmenia@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000545)-(РГ-RU)

ЛП-№ 000545 -ГП-KZ

ЛП-№ 000545 -ГП-KG

ЛП-№ 000545 -ГП-BY

ЛП-№ 000545 -ГП-AM

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации 04.02.2022

В Республике Казахстан 21.02.2022

В Кыргызской Республике 28.02.2022

В Республике Беларусь 01.03.2022

В Республике Армения 09.03.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Онкаспар доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»

<https://eec.eaeunion.org/>

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

▼ Дәрілік препарат қауіпсіздігі туралы жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал ететін қосымша мониторинг өткізуге жатады. Бұл қауіпсіздігі туралы жаңа ақпаратты қысқа мерзімде анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне кез келген күмән тудыратын жағымсыз реакциялар жөнінде хабарлау өтінішімен жүгінеміз. Жағымсыз реакциялар жөнінде мәлімдеу тәртібі 4.8. бөлімінде берілген.

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Онкаспар, 750 МЕ/мл, бұлшықет ішіне енгізу және инфузиялар үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші зат: пэгаспаргаза*

Әр құтының ішінде 3750 ХБ** пэгаспаргаза бар.

Қалпына келтіруден кейін 1 мл ерітіндінің құрамында 750 ХБ пэгаспаргаза бар.

* Пэгаспаргаза *Escherichia coli* микроорганизмімен, монометоксиполиэтиленгликолмен синтезделетін нативті L-аспарагиназаның ковалентті конъюгаты болып табылады.

** рН 7,3 және 37 °С температурада минутына 1 мкмоль аммоний босап шығуы үшін қажетті фермент саны бір ХБ болып саналады.

Дәрілік препараттың белсенділігі мен тиімділігін сол фармакотерапиялық топқа жататын басқа пәгилденген немесе пәгилденбеген препараттармен салыстыруға болмайды (толық ақпаратты 5.1. бөлімінен қараңыз).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Бұлшықет ішіне енгізу және инфузиялар үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат.

Ақ немесе ақ дерлік түсті кеуекті масса.

Қалпына келтіруден кейін: көрінетін бөлшектерсіз мөлдір, түссіз ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

Онкаспар ісікке қарсы басқа препараттармен біріктірілімде жедел лимфобластты лейкозды (ЖЛЛ) емдеу үшін ересектер мен туғаннан бастап 18 жасқа дейінгі балаларда қолдануға көрсетілген.

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Онкаспар препаратын тағайындау мен енгізуді ісікке қарсы дәрілік препараттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігер немесе медициналық қызметкер жүргізуі тиіс. Оны тиісті реанимациялық құрал-жабдық болатын стационар жағдайларында ғана жүргізген жөн. Препаратты бүкіл енгізу барысында пациентті қандай да бір жағымсыз

реакциялардың дамуы тұрғысынан мұқият қадағалап отыру қажет (4.4. бөлімін қараңыз).

Дозалау режимі

Онкаспар препараты, әдетте, ісікке қарсы басқа препараттармен біріктірілген химиялық ем құрамында тағайындалады (4.5. бөлімін қараңыз).

18-ден ≤ 21 жасқа дейінгі ересек пациенттер

Дене беткейі ауданы (ДБА) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ және 18-ден ≤ 21 жасқа дейінгі пациенттерге ұсынылатын доза – 2500 ХБ пэгаспаргаза (3,3 мл Онкаспар препаратына баламалы)/ м^2 дене беткейі ауданына әр 14 күн сайын.

> 21 жастағы ересек пациенттер

Егер басқаша көрсетілмесе, 21 жастан асқан ересектерге ұсынылатын доза – 2000 ХБ пэгаспаргаза (2,67 мл Онкаспар препаратына баламалы)/ м^2 дене беткейі ауданына әр 14 күн сайын.

Емдеуді пэгаспаргазаны келесі енгізу алдында анықталатын сарысулық аспарагиназа белсенділігі бойынша бақылап отыруға болады. Егер аспарагиназа белсенділігі мақсатты мәніне жетпесе, аспарагиназаның басқа препаратына ауысу мүмкіндігін қарастыруға болады (4.4. бөлімін қараңыз).

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Пэгаспаргаза молекулалық салмағы жоғары ақуыз түрінде болатындықтан, ол бүйрекпен шығарылмайды, сондықтан бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде қолдану деректері шектеулі.

Балалар

Туғаннан бастап 18 жасқа дейінгі балалар

Дене беткейінің ауданы (ДБА) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ пациенттерге ұсынылатын доза – 2500 ХБ пэгаспаргаза (3,3 мл Онкаспар препаратына баламалы)/ м^2 дене беткейі ауданына әр 14 күн сайын.

Дене беткейінің ауданы $< 0,6 \text{ м}^2$ балаларға 82,5 ХБ дозада пэгаспаргаза (0,1 мл Онкаспар препаратына баламалы)/кг дене салмағына әр 14 күн сайын енгізілу керек.

Қолдану тәсілі

Препаратты қолданар алдында немесе онымен жұмыс істеу кезінде қабылданатын сақтану шаралары

Цитоуытты препараттармен жұмыс істеу кезіндегі ақпарат 6.6. бөлімінде берілген.

Онкаспар препаратын бұлшықетішілік (б/і) немесе венаішілік (в/і) инфузиялар көмегімен енгізуге болады.

Шағын көлемдерді енгізу үшін бұлшықетішілік енгізу жолы ұтымды болып табылады. Бұлшықет ішіне тағайындалғанда Онкаспар препаратының бір сәттік енгізілетін көлемі балалар мен жасөспірімдерде 2 мл, ал ересектерде 3 мл мөлшерден аспауы тиіс. Препараттың көп көлемін енгізу қажет болса, оны әртүрлі жерлерге бірнеше инъекция арқылы енгізу керек.

Венаішілік инфузияда Онкаспар препараты 100 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісі немесе 5% декстроза (глюкоза) ерітіндісі түрінде 1-2 сағат бойы тамшылатып енгізілуі

тиіс.

Сұйылтылған ерітіндіні бұрыннан жүргізілетін инфузияға немесе 0,9% натрий хлориді ерітіндісі немесе 5% декстро́за (глюко́за) ерітіндісіне қосуға болады. Онкаспар препараты сияқты, басқа дәрілік препараттарды венаішілік инфузияларға арналған бір ғана жүйеде бір мезгілде енгізуге болмайды.

Осы дәрілік затты қалпына келтіру және сұйылту жөніндегі нұсқаулықтар 6.6 бөлімінде берілген.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

Пэгаспаргазаға немесе 6.1. бөлімінде тізбеленген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі (қан сарысуындағы қалыптың жоғарғы шегінен 3 еседен көп асып кететін билирубин концентрациясы; қалыптың жоғарғы шегінен 10 еседен көп асып кететін трансаминазалар белсенділігі).

Анамнездегі L-аспарагиназа емімен байланысты ауыр тромбоздар.

Анамнезде панкреатиттің болуы, осының алдындағы L-аспарагиназа емімен байланысты панкреатитті қоса (4.4. бөлімін қараңыз).

Анамнездегі L-аспарагиназа емімен байланысты ауыр геморрагиялық асқынулар (4.4. бөлімін қараңыз).

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Онкаспар препаратын пациентке әр жолы енгізгенде пациент препараттың қандай сериясын пайдаланғаны туралы ақпарат сақталып қалу үшін препараттың атауын және серия нөмірін тіркеуге кеңес беріледі.

Аспарагиназаға антиденелер

Аспарагиназаға антиденелердің ықтималды бейтараптандыру белсенділігіне байланысты, оларды өндіру аспарагиназа белсенділігінің төмендеуімен қатар жүруі мүмкін. Осындай жағдайларда аспарагиназаның басқа препаратына ауысу мүмкіндігін қарастыру керек.

Аспарагиназа белсенділігінің жедел төмендеуін жоққа шығару үшін қан сарысуында және плазмасында аспарагиназа белсенділігін анықтау керек.

Аса жоғары сезімталдық

Ем барысында, оның ішінде *E.coli*-ден алынатын аспарагиназа дәрілік препараттарына жоғары сезімталдығы бар пациенттерде, өмірге қауіпті анафилаксияны қоса, пэгаспаргазаға аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуы мүмкін. Аса жоғары сезімталдықтың басқа реакциялары ангионевроздық ісінуді, ерін ісінуді, көз ісінуді, эритема, артериялық қысым төмендеуін, бронх түйілуін, енгізу, қышыну және бөртпені қамтуы мүмкін (4.3. және 4.8. бөлімдерін қараңыз).

Алдын ала сақтану шарасы ретінде пациент препаратты енгізуден кейін бір сағат бойы қадағалауда қалуы тиіс; реанимациялық құрал-жабдық және анафилаксияны емдеуге арналған басқа қажетті құралдар (адреналин, оттегі, вена ішіне енгізуге арналған глюкокортикостероидтар және т.б.) қолжетімді болуы тиіс. Аса жоғары сезімталдықтың күрделі реакциялары бар пациенттерде Онкаспар препаратын енгізуді тоқтату керек (4.3. және 4.8. бөлімдерін қараңыз). Симптомдардың ауырлық дәрежесіне байланысты, емдеу ретінде антигистаминдік препараттар, глюкокортикостероидтар және вазопрессорлық дәрілік препараттар енгізу қажет болуы мүмкін.

Ұйқы безіне әсері

Онкаспар препаратын қабылдаған пациенттерде, өліммен аяқталатын геморрагиялық және некроздаушы түрін қоса, панкреатит дамуы байқалды (4.8. бөлімін қараңыз).

Пациенттер емдеу жүргізілмесе өліммен аяқталуға алып келуі мүмкін панкреатит белгілері мен симптомдарынан хабарланған болуы тиіс.

Панкреатит дамуына күмән туындағанда Онкаспар препаратымен ем тоқтатылуы тиіс; панкреатит диагнозы расталғанда Онкаспар препаратымен емді жаңғыртуға болмайды.

Ұйқы безі қабынуының бастапқы белгілерін анықтау үшін сарысулық амилаза және/немесе липаза белсенділігін жиі бақылап отыру керек. Онкаспар препараты мен преднизолонды бір мезгілде қолданғанда глюкозаға төзімділіктің бұзылуын байқауға болатындықтан, қандағы глюкоза концентрациясын бақылап отыру керек.

Коагулопатия

Пэгаспаргаза алып жүрген пациенттерде күрделі тромбоз құбылыстары, оның ішінде сагиттальді синус тромбозы дамуы мүмкін (4.8. бөлімін қараңыз). Ауыр тромбоздар бар пациенттерде Онкаспар препаратын енгізуді тоқтату керек.

Пэгаспаргаза алып жүрген пациенттерде протромбин уақытының (ПУ), ішінара тромбопластин уақытының (ПУ) ұзаруы және гипофибриногенемия байқалуы мүмкін. Коагуляция көрсеткіштерін, әсіресе, ацетилсалицил қышқылы мен қабынуға қарсы стероидты емес препараттар сияқты басқа антикоагулянтты әсері бар дәрілік препараттарды бір мезгілде қолданғанда (4.5. бөлімін қараңыз) немесе сызба бойынша, оның ішінде метотрексат, даунорубин, глюкокортикостероидтарды қамтитын бір мезгілдегі химиялық ем жүргізілгенде емдеуді бастар алдында және ем кезінде және одан кейін мезгіл-мезгіл бақылап отыру керек. Фибриногеннің айқын төмендеуінде немесе антитромбин III (АТIII) тапшылығында тиісті орын басу емін қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.

Остеонекроз

Препаратты глюкокортикостероидтармен бірге қолданғанда остеонекроз (аваскулярлық некроз) гиперкоагуляцияның ықтимал асқынуы болып табылады, ол балалар мен жасөспірімдерде, қыздарда жиі кездеседі (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз). Сондықтан остеонекроздың кез келген клиникалық белгілерін/симптомдарын анықтау мақсатында балалар мен жасөспірімдерді мұқият бақылау ұсынылады. ЖЛІ емдеу және демеуші ем принциптеріне сәйкес емдеуші дәрігердің клиникалық шешімі пайда/қауіпті жеке бағалау негізінде арналған клиникалық нұсқауларға әрбір пациент үшін емдеу жоспарын анықтауы керек.

Бауырға әсері

Онкаспар препаратын басқа гепатоуытты дәрілік препараттармен біріктіріп емдеу бауырға ауыр уытты әсерін көрсетуі мүмкін.

Онкаспар препаратын гепатоуытты препараттармен біріктіріп тағайындағанда, әсіресе, бауыр функциясының бұзылулары болғанда сақтық шарасын қадағалау қажет. Бауыр функциясының көрсеткіштері тарапынан өзгерістерді анықтау үшін пациенттерді мұқият қадағалап отыру керек.

Тирозинкиназа тежегіштерімен (мысалы, иматиниб) емдеу L-аспарагиназа емімен біріктірілетін филадельфиялық хромосомасы бар пациенттерде гепатоуыттылықтың даму қаупі артады. Бұл осындай пациенттерде Онкаспар препаратын қолдану мәселесін қарастыру барысында ескерілу керек.

Гипербилирубинемияның даму қаупіне орай, ем басталар алдында және әр дозасын енгізу алдында билирубин концентрациясын бақылап отыруға кеңес беріледі.

Орталық жүйке жүйесіне әсері

Онкаспар препаратымен біріктірілген ем орталық жүйке жүйесіне уытты әсерін көрсетуі мүмкін. Энцефалопатияның даму жағдайлары (қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия

синдромын қоса) хабарланды (4.8. бөлімін қараңыз).

Онкаспар препараты ұйқышылдық, сананың шатасуы, құрысулар сияқты орталық жүйке жүйесі тарапынан болатын белгілер мен симптомдарды туғызуы мүмкін. Пациенттер, әсіресе, егер Онкаспар препараты нейроуытты дәрілік препараттармен (винкристин және метотрексат сияқты; 4.5. бөлімін қараңыз) бір мезгілде қолданылса, осы симптомдарды анықтау үшін қалтқысыз қадағалауда болуы тиіс.

Миелосупрессия

Пэгаспаргаза тікелей немесе жанама миелосупрессияны туғызуы мүмкін (метотрексат немесе 6-меркаптопурин сияқты басқа дәрілік препараттардың миелосупрессиялық әсерін өзгертумен). Осылайша, Онкаспар препаратын қолдану инфекциялық аурулардың даму қаупінің артуына алып келуі мүмкін.

Айналымдағы лимфобласттар санының азаюы барынша жиі білінеді, ал лейкоциттердің қалыпты немесе тым төмен саны ем басталған соң бірінші күндері жиі байқалады. Бұл сарысудағы несеп қышқылы концентрациясының айқын жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін. Несеп қышқылды нефропатия дамуы мүмкін. Емдік әсерін бақылау үшін пациенттің шеткері қан және сүйек кемігі көрсеткіштерін мұқият бақылап отыру қажет.

Гипераммониемия

Аспарагиназа аспарагин мен глутаминнің аспарагин және глутамин қышқылына жылдам айналуына ықпал етеді, осы орайда аммоний екі реакцияның да жалпы жанама өнімі болып табылады (5.1. бөлімін қараңыз). Демек, аспарагиназаны вена ішіне енгізу препаратты енгізуден кейін сарысудағы аммоний концентрациясының күрт жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Гипераммониемия симптомдары жиі өтпелі сипатта болады және жүрек айну, құсу, бас ауыруын, бас айналуын және бөртпені қамтуы мүмкін. Ауыр жағдайларда, әсіресе, егде жастағы адамдарда өмір үшін қауіпті болуы немесе өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін бауыр функциясының бұзылуымен немесе онсыз энцефалопатия дамуы мүмкін. Гипераммониемия симптомдары болғанда аммоний концентрациясын мұқият бақылап отыру керек.

Контрацепция

Онкаспар препаратымен емдеу кезінде және оны тоқтатудан кейін, кем дегенде, 6 ай бойы, пероральді контрацептивтерді қоспағанда, контрацепцияның сенімді әдістерін қолдану керек. Пероральді контрацептивтер мен пэгаспаргаза арасындағы жанама өзара әрекеттесуді жоққа шығаруға болмайтындықтан, пероральді контрацептивтер қолдану қолайлы контрацепция әдісі болып саналмайды (4.5. және 4.6. бөлімдерін қараңыз).

Натрий мөлшері

Аталған препарат құрамында дозасына 1 ммоль мөлшерден аз натрий (23 мг) бар, яғни шын мәнінде құрамында натрий жоқ.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулері және өзара әрекеттесулердің басқа түрлері

Пэгаспаргазаның қан сарысуындағы ақуыздар концентрациясын төмендетуі қан сарысуы ақуыздарымен байланысқан дәрілік заттар уыттылығының артуына алып келуі мүмкін.

Бұдан бөлек, ақуыз синтезін және жасушалар бөлінісін тежей отырып, пэгаспаргаза жасушалар бөлінісін талап ететін әсер ету механизмін жүзеге асыру үшін басқа препараттардың, мысалы, метотрексаттың әсер ету механизмін бұза алады. Метотрексат және цитарабин Онкаспар препаратымен түрліше өзара әрекеттесуі мүмкін: оларды осының алдында енгізу пэгаспаргазаның әсерін синергиялық күшейтуі мүмкін. Егер осы препараттар Онкаспар препаратын енгізуден кейін қолданылса,

пэгаспаргаза әсері антагонистік әлсіреуі мүмкін.

Пэгаспаргаза, оның ақуыз синтезіне және бауыр функциясына, сондай-ақ, P450 цитохромы жүйесінің ферменттерімен өзара әрекеттесетіні белгілі басқа химиялық ем препараттарымен бірге қолдануға әсерін ескере отырып, басқа дәрілік заттар метаболизміне және шығарылуына ықпал етуі мүмкін.

Онкаспар препаратын қолдану қанның ұю факторлары концентрациясының әртүрлі мәндерімен қатар жүруі мүмкін. Бұл қан кетуге және/немесе тромбозға бейімділіктің дамуына ықпал етуі мүмкін. Сондықтан кумарин, гепарин сияқты антикоагулянттарды, сондай-ақ дипиридамол, ацетилсалицил қышқылы немесе қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды бір мезгілде тағайындау немесе метотрексат, даунорубин, глюкокортикостероидтарды қамтитын химиялық ем сызбасын бір мезгілде тағайындау кезінде сақтық шарасын қадағалау керек.

Глюкокортикостероидтар (мысалы, преднизолон) мен пэгаспаргазаны бір мезгілде қолданғанда коагуляция көрсеткіштерінің өзгерістері (мысалы, фибриноген төмендеуі және антитромбин III тапшылығы) айқын білінуі мүмкін.

Пэгаспаргаза глюкокортикостероидтардан туындаған, балалар мен жасөспірімдерде бірге қолданғанда, остеонекроздың даму қаупін тудыруы мүмкін, дексаметазон экспозициясының потенциалды артуына байланысты қыз балаларда туындау қаупі жоғарырақ (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Пэгаспаргазамен тура емдеуге дейін немесе ем кезінде винкристин қолдану пэгаспаргаза уыттылығын арттыруы мүмкін. Онкаспар препаратын винкристиннің алдында енгізу винкристин нейрориттілігінің артуына алып келуі мүмкін. Демек, винкристин уыттылығының көріністерін азайту үшін Онкаспар препаратына дейін кемінде 12 сағат бұрын енгізу керек.

Пэгаспаргаза мен пероральді контрацептивтер арасында пэгаспаргазаның гепатоуыттылығы салдарынан болатын жанама өзара әрекеттесуін жоққа шығаруға болмайды, бұл пероральді контрацептивтердің бауыр клиренсінің бұзылуына алып келуі мүмкін. Сондықтан Онкаспарды пероральді контрацептивтермен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Бала туу қуаты бар әйелдерге контрацепцияның басқа әдістерін қолдану керек (4.4. және 4.6. бөлімін қараңыз).

Тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинация жасау пэгаспаргазаның иммуносупрессиялық әсерімен, негізгі ауру ерекшеліктерімен және біріктірілген химиялық еммен байланысты ауыр инфекциялық аурулардың даму қаупінің артуына алып келуі мүмкін (4.4. бөлімін қараңыз). Сондықтан тірі вакциналармен вакцинация жасау лейкозды толық емдеуді тоқтатудан кейін 3 ай өткен соң барып жүргізілуі тиіс.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу қуаты бар әйелдер (ерлер мен әйелдердегі контрацепция)

Ер және әйел жынысты пациенттер Онкаспар препаратымен емдеуге дейін және емдеуді тоқтатудан кейін, кем дегенде, 6 ай бойы ұрықтануға қарсы тиімді дәрілерді қолдануы тиіс. Пероральді ұрықтануға қарсы дәрілер мен пэгаспаргаза арасында жанама өзара әрекеттесуінің болуын жоққа шығаруға болмайтындықтан, пероральді контрацепция осы клиникалық жағдайдағы барынша қауіпсіз әдіс болып саналмайды. Бала туу қуаты бар әйелдер, ұрықтануға қарсы пероральді дәрілерді қоспағанда, контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы тиіс (4.4. және 4.5. бөлімдерін қараңыз).

Жүктілік

Жүктілік кезінде L-аспарагиназаны қолдану туралы жеткіліксіз деректер алынды. Онкаспар препаратын жүкті әйелдерде қолдану деректері жоқ. Пэгаспаргазаны жануарларға қолдану кезінде тұқым өрбіту функциясына зерттеулер жүргізілмеген,

алайда L-аспарагиназа зертеулерінде тератогенді әсері анықталмады (5.3. бөлімін қараңыз). Сол себепті және препараттың фармакологиялық қасиеттеріне қарай, әйелдің клиникалық жай-күйі пэгаспаргазамен емдеуді талап ететін жағдайлардан басқа, Онкаспарды жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Лактация

Пэгаспаргазаның емшек сүтімен бөлінуі туралы деректер жоқ. Препараттың фармакологиялық қасиеттеріне қарай, жаңа туған нәрестелерге және сәбилерге қатысты, препаратты емшек сүтімен алуға байланысты қауіпін жоққа шығаруға болмайды. Алдын ала сақтану шарасы ретінде Онкаспар препаратымен емдеу кезінде бала емізу тоқтатылуы тиіс және тек осы препаратты қолдануды тоқтатудан кейін жаңғыртуға болады.

Фертильділік

Пэгаспаргазаның фертильділікке ықпал етуіне зерттеулер жүргізілмеген.

4.7. Көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Онкаспар препараты көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне елеулі ықпалын тигізеді. Онкаспар препаратын химиялық емге арналған басқа дәрілік заттармен бірге қабылдаған пациенттерде келесі жағымсыз реакциялар: ұйқышылдық, сананың шатасуы, бас айналу, естен тану, құрысулар тіркелді. Онкаспар препаратын қабылдау кезінде пациенттерге, егер олар өздерінде автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетін төмендетуі мүмкін осы немесе өзге жағымсыз реакцияларды байқаса, автокөлік жүргізбеуге және механизмдерді басқармауға кеңес беру керек (4.4. бөлімін қараңыз).

4.8. Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

ЖЛІ бар пациенттерде Онкаспар препаратымен зерттеулер жүргізу және оны тіркеуден кейін қолдану кезінде осы бөлімде сипатталған жағымсыз реакциялар анықталды. Препараттың қауіпсіздік бейіні салыстыру препараты ретінде Онкаспар препаратын 2500 Б/м² дозада вена ішіне қолданумен жүргізілген рандомизацияланған, бақыланатын, проспективті, ашық көп орталықтық зерттеулер деректері негізінде құрастырылды (DFCI 11-001 және AALL07P4 зерттеулері). Бұдан бөлек, Онкаспар препаратының қауіпсіздік бейінін құрастырғанда препаратты бұлшықет ішіне енгізумен жүргізілген зерттеулер деректері де есепке алынды (CCG-1962 және CCG-1991 зерттеулері) (5.1. бөлімін қараңыз).

Онкаспар препаратын қолдану кезіндегі ең көп жиі жағымсыз реакциялар (10%-дан көп жиілікпен, кем дегенде, 2 зерттеуде аталды) аланинаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауын, аспартатаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауын, қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауын, ішінара тромбопластин уақытының ұзаруын, гипертриглицеридемия, гипергликемия және фебрильді нейтропенияны қамтуы мүмкін.

DFCI 11-001 және AALL07P4 зерттеулерінде 5%-дан көп жиілікте Онкаспар препаратын қолдану кезіндегі ең көп жиі ауыр жағымсыз реакциялар (ауырлығы 3-ші және 4-ші дәрежедегі) аланинаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауын, аспартатаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауын, қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауын, фебрильді нейтропения, гипергликемия, липаза белсенділігінің жоғарылауын және панкреатитті қамтыды.

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Жағымсыз реакциялар және олардың кездесу жиілігі 1 кестеде тізбеленген. Кездесу

жиілігі келесі үлгіде белгіленеді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$ және $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1000$), өте сирек ($< 1/10\ 000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалауға болмайды).

1 кесте

Онкаспар препаратын қолданумен байланысты жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесі

Жүйе-ағза класы	Жағымсыз реакция
Инфекциялар және инвазиялар	Жиі: Инфекциялар, сепсис
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі: Фебрильді нейтропения Жиі: Анемия, коагулопатия Жиілігі белгісіз: Сүйек кемігі жеткіліксіздігі
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Өте жиі: Аса жоғары сезімталдық реакциялары, есекжем, анафилаксиялық реакция Жиілігі белгісіз: Анафилаксиялық шок
Метаболизм және тамақтану бұзылулары	Өте жиі: Тәбет төмендеуі, гипергликемия Жиі: Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия Жиілігі белгісіз: Диабеттік кетоацидоз, гипогликемия
Психикалық бұзылулар	Жиілігі белгісіз: Сананың шатасуы
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі: Құрысулар, шеткері моторлы нейрпатия, естен тану Сирек: Қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия синдромы Жиілігі белгісіз: Ұйқышылдық, тремор*
Тамырлар тарапынан бұзылулар	Өте жиі: Эмболия** Жиі: Тромбоз*** Жиілігі белгісіз: Ми қан айналымының жедел бұзылуы, қан кету, жоғарғы сагиттальді синус тромбозы
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Жиі: Гипоксия
Асқазан-ішек бұзылулары	Өте жиі: Панкреатит, диарея, іштің ауыруы, жүрек айну Жиі: Құсу, стоматит, асцит Сирек: Геморрагиялық панкреатит, некроздаушы панкреатит Жиілігі белгісіз: Ұйқы безінің жалған кисталары, паротит*
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі: Гепатоуыттылық, бауыр стеатозы Сирек: Бауыр жасушаларының некрозы, сарғаю, холестаз, бауыр жеткіліксіздігі
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Өте жиі: Бөртпе Жиілігі белгісіз: Уытты эпидермалық некролиз*
Бұлшықет, қаңқа және	Жиі: Аяқ-қолдың ауыруы

дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз: Остеонекроз (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараныз)
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз: Бүйректің жедел жеткіліксіздігі*
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Жиілігі белгісіз: Дене температурасының көтерілуі
Зертханалық және құралмен тексеру деректері	Өте жиі: Дене салмағының төмендеуі, гипоальбуминемия, аланинаминотрансфераза концентрациясының жоғарылауы, аспартатаминотрансфераза концентрациясының жоғарылауы, гипертриглицеридемия, қандағы фибриноген концентрациясының төмендеуі, повышение липаза концентрациясының жоғарылауы, амилаза концентрациясының жоғарылауы, ішінара белсендірілген тромбопластин уақытының ұзаруы, қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауы Жиі: Тромбопластин уақытының ұзаруы, халықаралық қалыптасқан қатынастың артуы, гипокалиемия, қандағы холестерин концентрациясының жоғарылауы, гипофибриногенемия, гамма-глутамил трансфераза концентрациясының жоғарылауы Жиілігі белгісіз: Қандағы мочевиная концентрациясының жоғарылауы, пэгаспаргазаға антиденелер өзгеруі, нейтрофилдер санының төмендеуі, тромбоциттер санының төмендеуі, гипергаммониемия

* Осы кластағы аспарагиназаның басқа препараттарын қолдану кезінде байқалатын жағымсыз реакциялар

** DFCI 11-001 зерттеуінде өкпе артериясының тромбоэмболиясы, вена тромбозы, аяқ-қол веналарының тромбозы және беткейлік веналар тромбофлебиті жағдайлары тіркелді

*** Түсіндіруші ақпарат: ОЖЖ тамырларының тромбозы

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Аспарагиназамен емдеу кезінде төменде аталған жағымсыз реакциялар білінді. Осы реакциялар пэгаспаргаза үшін спецификалық сипатта болмаса да, олар Онкаспар препаратымен емдеу кезінде дамуы мүмкін:

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Онкаспар препараты қан жасушаларының барлық үш өскінін зақымдаумен болатын ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі миелосупрессияны туғызуы мүмкін. Ауыр қан кетулер/қан құйылулар және тромбоздар жағдайларының шамамен жартысында ми тамырлары зақымданады, бұл инсульт, құрысуларға, бас ауыруына немесе сананың шатасуына алып келуі мүмкін.

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Онкаспар препараты құрысулармен және жиілігі аз - сананың шатасуымен және ұйқышылдықпен (сананың жеңіл бұзылуы) көрініс беретін орталық жүйке жүйесінің бұзылуларын туғызуы мүмкін.

Сирек жағдайларда қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия синдромы дамуы мүмкін. Өте сирек жағдайларда қол саусақтарының треморы байқалды.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Пациенттердің шамамен жартысында тәбеттен айрылу, жүрек айну, құсу, іштің түйіліп ауыруы, диарея және дене салмағының төмендеуі сияқты ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар туындайды. Жедел панкреатит жиі дамуы мүмкін. Жалған кисталардың түзілуі туралы бірлі-жарым хабарламалар алынды (препараттың соңғы дозасын енгізуден кейін 4 айға дейін). Сирек жағдайларда геморрагиялық немесе некроздаушы панкреатит дамиды. L-аспарагиназамен емдеу кезінде жедел паротиттің бір мезгілде дамуымен болған панкреатиттің бір жағдайы сипатталды. Өліммен аяқталатын геморрагиялық немесе некроздаушы панкреатиттің бірлі-жарым жағдайлары тіркелді. Онкаспар препаратымен емдеу кезінде және ем аяқталған соң қан сарысуында амилаза концентрациясының жоғарылауын байқауға болады.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Құрамында L-аспарагиназа бар сызба бойынша емдеу кезінде сирек жағдайларда жедел бүйрек жеткіліксіздігі дамуы мүмкін.

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар

Тері көріністері бар аллергиялық реакциялар туындауы мүмкін. L-аспарагиназа қолдану кезінде уытты эпидермалық некролиздің (Лайелл синдромы) бір жағдайы сипатталды.

Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар

Көбінесе глюкоза метаболизмінің бұзылуы түрінде ұйқы безінің эндокриндік функциясының бұзылуы жиі туындайды. Диабеттік кетоацидоз және гиперосмолярлы гипергликемия жағдайлары сипатталды, әдетте, олар инсулин енгізгенде басылды.

Метаболизм және тамақтану бұзылулары

Қан сарысуында липидтер концентрацияларының ауытқулары байқалды. Қан сарысуында липидтер концентрациясының өзгерістері (көптеген жағдайларда клиникалық симптомдарсыз) өте жиі тіркелді. Қан сарысуында мочевина концентрациясының жоғарылауы жиі кедеседі, препарат дозасына байланысты емес және үнемі дерлік преренальді метаболизмдік теңгерімсіздік белгісі болып табылады.

Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі реакциялар

Инъекциядан кейін, әдетте, өз бетінше басылатын дене температурасының көтерілуі болуы мүмкін.

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Пәгаспаргазаға спецификалық антиденелер анықталды. Ара-тұра бұл аса жоғары сезімталдық реакциясының дамуымен аастасты. Бұдан бөлек, препараттың клиникалық тиімділігін төмендететін бейтарап антиденелер анықталды. Онкаспар препаратын қолдану кезінде өмірге қатерлі анафилаксиялық реакциялар, ангионевроздық ісіну, бет немесе көздің ісінуін, эритема, артериялық қысым төмендеуін, бронх түйілуін, ентигу, қышыну және бөртпені қоса, аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуы мүмкін (4.3. және 4.4. бөлімін қараңыз).

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Бауыр функциясы көрсеткіштерінің ауытқуы жиі кездеседі. Қан сарысуындағы трансаминазалар және билирубин белсенділігінің дозаға тәуелсіз жоғарылауы жиі тіркелді.

Бауыр стеатозы өте жиі білінуі мүмкін. Холестаз, сарғаю, бауыр жасушаларының некрозы және өліммен аяқталатын бауыр жеткіліксіздігінің сирек жағдайлары тіркелді.

Ақуыз синтезінің бұзылуы қан сарысуында ақуыз концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Емдеу кезінде көптеген пациенттерде сарысулық альбумин концентрациясының дозаға тәуелсіз төмендеуі байқалады. Онкаспар препаратын қолдану кезіндегі жағымсыз реакциялардың осы типтері нативті пәгилденбеген L-аспарагиназаны (атап айтқанда, *E. coli* нативті аспарагиназасы) қолдану кезіндегі осындайлармен ұқсас.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын дәрілік препараттар туралы хабарлау маңызды. Денсаулық сақтау саласының мамандарына Еуразиялық экономикалық одаққа мүше-мемлекеттердің жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлауға кеңес беріледі.

Ресей Федерациясы

109012, Мәскеу қ., Славян алаңы, 4 үй, 1 құр.
Денсаулық сақтау саласын қадағалау жөніндегі
федералдық қызмет (Росздравнадзор)
Тел.: +7 800 550 99 03
Эл. пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Қазақстан Республикасы

010000, Нұр-Сұлтан қ., А.Иманов к-сі, 13,
«Нұрсаулет 2» БО
Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау
министрлігі Медициналық және
фармацевтикалық бақылау комитеті
«Дәрілік заттар мен медициналық
бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы»
ШЖҚ РМК
Тел.: +7 (717) 278 99 11
Эл. пошта: farm@dari.kz
<http://www.ndda.kz>

Қырғыз Республикасы

720044, Бішкек қ., 3-ші линия к-сі, 25
Қырғыз Республикасы Денсаулық сақтау
министрлігі жанындағы Дәрілік заттар мен
медициналық бұйымдар департаменті Тел.:
+996 (312) 21 92 78
Эл. пошта: pharm@dlsmi.kg
<http://dlsmi.kg>

Армения Республикасы

0051, Ереван қ., Комитас д-лы, 49/5
«Академик Э. Габриелян ат. дәрілер мен
медициналық технологияларды ұлттық
сараптау орталығы» ЗТАҚ
Тел.: (+374 60) 83-00-73,
(+374 10) 23-08-96,
(+374 10) 23-16-82
Дәрілер қауіпсіздігін мониторингтеу
бөлімінің жедел желісі: +374 (10) 20 05 05,
+374 (96) 22 05 05
Эл. пошта: info@ampra.am,
vigilance@pharm.am
<http://pharm.am>

Беларусь Республикасы

220037, Минск қ., Товарищеский тұйық көшесі,
2а үй.
«Денсаулық сақтау саласындағы сараптамалар
мен сынақтар орталығы» УК
Тел.: +375 (17) 231 85 14
Факс.: +375 (17) 252 53 58
Фармакоқадағалау бөлімінің телефоны:
+375 (17) 242 00 29
Эл. пошта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
<http://www.rceth.by>

4.9. Артық дозалану

Онкаспар препаратының көзделмеген артық дозалану жағдайлары жөнінде деректер бар. Артық дозаланудан кейін: бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы, бөртпе және гипербилирубинемия байқалды.

Спецификалық антидоты жоқ. Артық дозалану жағдайында жағымсыз реакциялардың белгілері мен симптомдарын анықтау үшін пациенттерді мұқият қадағалау, сондай-ақ қажетті симптоматикалық және демеуші ем жүргізу қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: ісікке қарсы дәрілер және иммуномодуляторлар, ісікке қарсы басқа дәрілер.

АТХ коды: L01XX24

Әсер ету механизмі

L-аспарагиназаның әсер ету механизмі аспарагин қышқылының мен аммоний түзілуімен жүретін L-аспарагин амин қышқылының ферментативтік ыдырауымен байланысты. Қандағы L-аспарагин қорларының сарқылуы, әсіресе, L-аспарагинді синтездеуге қабілетсіз және соның нәтижесінде апоптозға ұшырайтын лейкемиялық бласттарда ақуыздар синтезінің, ДНҚ және РНҚ бәсеңдеуіне алып келеді.

Осы орайда қалыпты жасушалар L-аспарагинді синтездеуге қабілетті және L-аспарагиназа ферментімен емдеу кезінде оның қорларының тез төмендеуінен аз дәрежеде зардап шегеді. Пәгилдену L-аспарагиназаның ферментативтік қасиеттерінің өзгеруіне әкелмейді, алайда, осы ферменттің фармакокинетикасына және иммуногенділігіне ықпалын тигізеді.

Фармакодинамикалық әсерлері

L-аспарагиназаның лейкемиялық әсері қандағы және жұлын-ми сұйықтығындағы (ЖМС) L-аспарагин қорларының тұрақты сарқылуына байланысты. Онкаспар препаратының фармакодинамикалық әсері оны бұлшықет ішіне (ССG-1962 зерттеуі) және вена ішіне (AALL07P4 зерттеуі) енгізуден кейін бағаланды.

ССG-1962 зерттеуінде Онкаспар препаратының фармакодинамикалық әсері Онкаспар препаратының үш дозасын (2500 ХБ/м^2 ДБА) бұлшықет ішіне — индукция фазасы кезінде бір дозасын және кейіннен емдеу қарқынын арттыру фазасында екі дозасын қабылдаған стандартты қауіп тобындағы ЖЛЛ алғаш диагностикаланған балаларда қан сарысуында ($n = 57$) және ЖМС-да ($n = 50$) аспарагин деңгейінің өзгерістерін сериялау жолымен бағаланды. Қан сарысуында аспарагин концентрациясының төмендеуі индукция фазасы кезінде препараттың бірінші дозасын енгізуден кейін 4-ші күні табылды. Аспарагин концентрациясы көрсетілген дозаны енгізуден кейін 10-шы күні ең төмен мәніне жетті. Қан сарысуында 1 мкмоль/л жуық аспарагин концентрациясы шамамен 3 апта сақталды. Аспарагиназаның $>0,1 \text{ ХБ/мл}$ белсенділігінде аспарагин концентрациясы $<3 \text{ мкмоль/л}$ дейін төмендеді. Емдеуге дейін $2,3 \text{ мкмоль/л}$ құраған ЖМС-дағы аспарагин концентрациясы индукция фазасының 7-ші күні $1,1 \text{ мкмоль/л}$ дейін және 28-ші күні $0,6 \text{ мкмоль/л}$ дейін төмендеді (5.1.3 бөлімін қараңыз).

AALL07P4 зерттеуінде Онкаспар препаратының фармакодинамикалық әсері индукция және консолидация фазасы кезінде Онкаспар препаратын 2500 ХБ/м^2 ДБА дозада вена ішіне алған деректермен бағалау мүмкін болатын жоғары қауіп тобындағы В-лимфоциттердің ізашар жасушаларынан ЖЛЛ бар 47 пациентте бағаланды. Қан плазмасындағы L-аспарагин концентрациясы индукция фазасы және консолидацияның

бірінші фазасы кезінде Онкаспар препаратын енгізуден кейін 24 сағат ішінде сандық анықтау шегіне жетпейтін деңгейге дейін төмендеді. Аспарагин қорларының сарқылуы шамамен 2 апта ішінде сақталды. СМЖ-да аспарагин концентрациясы индукция фазасы кезінде препаратты енгізуден кейін 4-ші күнге қарай төмендеді, әдетте, препаратты енгізуден кейін 18-ші күнге қарай табылу шегінен төмен күйде қалды.

Осы екі зерттеу нәтижелері Онкаспар препаратын 2500 ХБ/м² ДБА дозада бұлшықет ішіне (CCG-1962 зерттеуінде) және вена ішіне (AALL07P4 зерттеуінде) енгізудің L-аспарагин қорларының тұрақты сарқылуын қамтамасыз етіп, препаратты енгізуден кейін шамамен 2 апта бойы сақталатынын көрсетті.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Онкаспар препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі ЖЛЛ емінің бірінші желісі шеңберінде препарат инъекция/инфузияға арналған ерітінді түрінде қолданылатын үш клиникалық зерттеуде: CCG-1962 зерттеуінде стандартты қауіп тобындағы ЖЛЛ бар пациенттерде, AALL07P4 зерттеуінде жоғары қауіп тобындағы ЖЛЛ бар пациенттерде және DFCI 11-001 зерттеуінде стандартты және жоғары қауіп тобындағы ЖЛЛ бар пациенттерде бағаланды.

Онкаспар препаратының тиімділігі аурудың қайталануы немесе рефрактерлігі және *E. coli* нативті L-аспарагиназасына клиникалық тұрғыда көрініс беретін аллергиялық реакциясы бар пациенттерде 6 ашық зерттеуде (ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 және ASP-001C/003C) 94 қатысушы біріктірілген таңдауда бағаланды.

Бірінші желі (*E. coli* нативті L-аспарагиназасына аса жоғары сезімталдығы болмайтын ЖЛЛ бар пациенттер)

Онкаспар препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі белсенді бақылаумен ашық көп орталықтық рандомизацияланған зерттеу шеңберінде бағаланды (CCG-1962 зерттеуі). Осы зерттеуде бұрын ем қабылдамаған ЖЛЛ стандартты қауіп бар 1-ден 9 жасқа дейінгі педиатриялық топтың 118 пациентінде Онкаспар препаратымен немесе біріктірілген ем шеңберіндегі *E. coli* нативті L-аспарагиназасымен ем алу үшін 1:1 арақатынасында рандомизацияланды. Онкаспар препараты кейіннен қарқындалатын 4- апталық индукция фазасының 3-ші күні және екі 8-апталық фазаның 3-ші күні 2500 ХБ/м² ДБА дозасында бұлшықет ішіне енгізілді. *E. coli* нативті L-аспарагиназасы аптасына үш рет 6000 ХБ/м² ДБА дозада — индукция фазасында 9 доза және қарқындалу фазасының әрқайсысында 6 доза бұлшықет ішіне қолданылды.

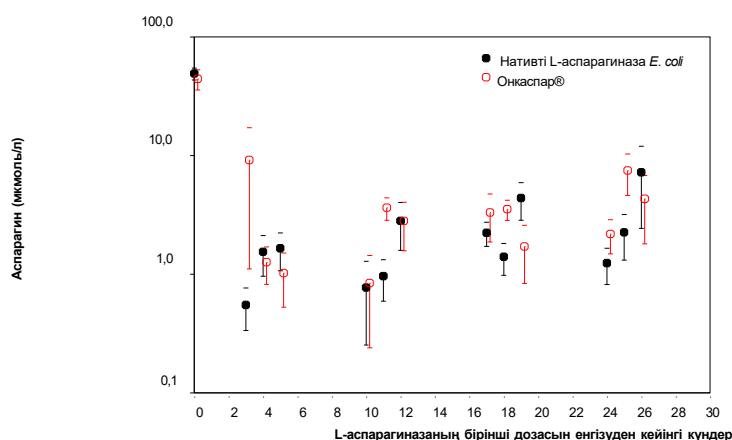
Бастапқы тиімділік бағасы Онкаспар препараты тобында және нативті L-аспарагиназа *E. coli* тобында аспарагин қорларының ұқсас сарқылуының (айқындылығы және ұзақтығы бойынша) көрінісіне негізделді. Хаттамамен белгіленген зерттеу мақсаты қан сарысуында аспарагин концентрациясын 1 мкмоль/л дейін төмендету болды. Осындай дәрежедегі аспарагин қорларының сарқылуы бар пациенттер үлесі үш емдеу фазаларының барысында хаттамамен белгіленген барлық уақыт нүктелерінде ұқсас болды.

Барлық емдеу фазалары барысында қан сарысуындағы аспарагин концентрациясы емдеу фазасының шеңберінде аспарагиназаның бірінші дозасын енгізуден кейін 4 күн бойы төмендеді және Онкаспар препаратының тобында да, нативті L-аспарагиназа *E. coli* тобында да 3 аптаға жуық төмен күйде қалды. Индукция фазасының барысында қан сарысуындағы аспарагин концентрациясының көрсеткіштері 1 суретте көрсетілді. Кейіннен қарқындалатын екі фазаның барысында аспарагин қорларының сарқылу динамикасы индукция фазасы кезіндегі осындаймен ұқсас болды.

1 сурет

CCG-1962 зерттеуіндегі индукция фазасы кезінде қан сарысуында аспарагиннің

орташа (±стандартты қате) концентрациясы



Ескертпе. Онкаспар препараты 4-апталық индукция фазасының 3-ші күні бұлшықет ішіне 2500 ХБ/м² ДБА дозада қолданылды. Нативті L-аспарагиназа *E. coli* аптасына 3 рет бұлшықет ішіне 6000 ХБ/м² ДБА дозада қолданылды (индукция фазасы кезіндегі 9 доза).

СМЖ-дағы аспарагин концентрациясы индукция фазасы кезіндегі 50 пациентте айқындалды. Емдеу басталуына дейінгі СМЖ-дағы аспарагиннің орташа концентрациясы 3,1 мкмоль/л құрады, ал артынан Онкаспар препаратын енгізуден кейін 4-й ± күні 1,7 мкмоль/л дейін және 25-й ± 1 күні 1,5 мкмоль/л дейін төмендеді. Осы деректер нативті *E. coli* L-аспарагиназасымен емдеу тобындағы осындаймен ұқсас болды.

Онкаспар препараты тобындағы және нативті L-аспарагиназа *E. coli* тобындағы оқиғасыз тіршілік қабілеті (ОТҚ) туралы деректер 2 кестеде жинақталды. CCG-1962 зерттеуі дизайнында ОТҚ жиілігі бойынша айырмасын бағалау көзделмеді.

2 кесте

3, 5 және 7 жыл өткеннен кейінгі оқиғасыз тіршілік қабілеті (CCG-1962 зерттеуі)

	Онкаспар	Нативті L-аспарагиназа <i>E. coli</i>
3-жылдық ОТҚ жиілігі, % (95% СА)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5-жылдық ОТҚ жиілігі, % (95% СА)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7-жылдық ОТҚ жиілігі, % (95% СА)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

CCG-1962 зерттеуінде, ең көп жиі жағымсыз реакциялар, өмірге қатерлі екі инфекцияны қоса, инфекциялар болды (әр топта 1 пациенттен). Ауырлығы 3-ші және 4-ші дәрежедегі жағымсыз реакциялардың жиілік көрсеткіштері және түрлері жалпы екі емдеу тобында да ұқсас болды. Онкаспар препараты тобынан 2 пациентте кейіннен қарқындатудың бірінші фазасы кезінде аллергиялық реакциялар орын алды (ауырлығы 1-ші дәрежедегі аллергиялық реакция және ауырлығы 3-ші дәрежедегі есекжем).

1 жастан толық емес 31 жасқа дейінгі В-лимфоциттердің ізашар жасушаларынан ЖЛЛ алғаш диагностикаланған пациенттердің қатысуымен пилоттық зерттеу жүргізілді (AALL07P4 зерттеуі). Осы ашық бақыланатын рандомизацияланған зерттеу тәжірибелік пәгилденген аспарагиназаны Онкаспар препаратымен салыстыру мақсатында оларды ЖЛЛ емінің бірінші желісі шеңберінде біріктірілген химиялық ем компоненті ретінде

қолдану кезінде жүргізілді. Лейкоциттер саны бойынша іріктеу критерийлері: а) 1 – 10 жас аралығы: $\geq 50\ 000$ жасуша/мкл лейкоциттер саны; б) 10 – 30 жас аралығы: лейкоциттердің кез келген саны; с) осының алдындағы глюкокортикостероидтармен ем: лейкоциттердің кез келген санын қамтыды. Зерттеуге қатысуға бұрын цитоуытты химиялық ем қабылдаған пациенттер жіберілмеді (глюкокортикостероидтар қолдануды және цитарабинді интратекальді енгізуді қоспағанда). Осы зерттеуде 166 пациент қамтылды: 54 пациент $2500\ \text{ХБ/м}^2$ ДБА дозада Онкаспар препаратымен емдеу тобына және 111 пациент тәжірибелік пәгилденген аспарагиназа тобына рандомизацияланды. Онкаспар препараты Berlin-Frankfurt-Münster күшейтілген хаттамасы бойынша ем қабылдаған жоғары қауіп тобындағы ЖЛЛ бар пациенттерде индукция, консолидация, кейіннен қарқындалу және аралық демеуші ем фазалары кезінде $2500\ \text{ХБ/м}^2$ ДБА дозада вена ішіне қолданылды. Онкаспар препаратымен емдеу тобындағы ең төмен қалдық ауруы (ЕҚА) [сүйек кемігіндегі $< 0,1\%$ лейкемиялық жасушалар] туралы деректерін бағалауға болатын пациенттердің пайыздық мөлшері индукция фазасының 29-шы күні 80% құрады (40/50). Онкаспар препараты тобында 4 жыл өткеннен кейінгі ОТҚ және жалпы тіршілік қабілеті (ЖТ), тиісінше, $81,8\%$ (95% СА: 62,9-91,7%) және $90,4\%$ (95% СА: 78,5-95,9%) құрады. Онкаспар препаратының тобында ауырлықтың барлық дәрежесіндегі аса жоғары сезімталдық реакцияларының жиілігі $5,8\%$, анафилаксиялық реакциялар $19,2\%$, панкреатит $7,7\%$ құрады. Ауырлығы 3-ші және одан жоғары дәрежедегі фебрильді нейтропения жиілігі $15,4\%$ құрады.

Dana-Farber (DFCI) онкология институты жүргізген DFCI 11-001 зерттеуі DFCI консорциумы ұсынған ЖЛЛ үшін базалық хаттама бойынша ем қабылдаған, ЖЛЛ алғаш диагностикаланған 1 жастан толық емес 22 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде Онкаспар препаратымен салыстырылған тәжірибелік пәгилденген аспарагиназа вена ішіне енгізілетін белсенді бақылаумен жалғасатын рандомизацияланған көп орталықтық зерттеу түрінде болды. Барлығы 239 пациент рандомизацияланды, оның ішінде 237 пациент (146 ер және 91 әйел) зерттелетін препаратпен ем қабылдады; Онкаспар препаратымен емді $2500\ \text{ХБ/м}^2$ дозада 119 пациент қабылдады (ЖЛЛ диагнозымен 115 пациент). Емдеу индукция фазасы кезінде (7-ші күні), ал одан кейін 30-апталық индукциядан кейінгі ем шеңберінде 2 аптада бір рет жүргізілді. Пациенттерді рандомизациялау В- және Т-жасушалық ЖЛЛ үшін қауіп тобы (стандартты, жоғары немесе өте жоғары қауіп) бойынша стратификациялаумен жүргізілді. Индукция фазасы аяқталған соң МОЗ төмен көрсеткіші ($<0,001$) туралы деректерін бағалауға болатын Онкаспар препараты тобынан пациенттердің пайыздық саны 32-ші күні $87,9\%$ құрады (80/91). Осы зерттеуде ОТҚ жиілігі 1 жылдан соң $98,0$ (95% СА: 92,3-99,5), ал ЖТ жиілігі 1 жыл өткенде 100% (95% СА: 100-100) құрады.

Нативті *E. coli* L-аспарагиназасына аса жоғары сезімталдығы болатын ЖЛЛ бар пациенттер

Онкаспар препараты ашық 6 зерттеуде қайталамалы немесе рефрактерлі гематологиялық аурулар кезінде зерттелді. Осы зерттеулерде анамнезінде нативті *E. coli* L-аспарагиназасына клиникалық көрініс беретін аллергиялық реакциялар туралы мәліметтер болған ЖЛЛ бар 94 пациент Онкаспар препаратымен ем қабылдады. Бір пациент Онкаспар препаратын 250 және $500\ \text{ХБ/м}^2$ ДБА дозаларда вена ішіне қабылдады. Қалған пациенттер препаратты 2000 немесе $2500\ \text{ХБ/м}^2$ ДБА дозада бұлшықет ішіне немесе вена ішіне қабылдады. Пациенттер Онкаспар препаратын монотерапия түрінде немесе көп компонентті химиялық ем шеңберінде басқа препараттармен біріктірілімде қабылдады. Онкаспар препаратын 5 зерттеу шеңберінде қабылдаған ЖЛЛ бар 65 пациентте зерттеуге қатысқан бүкіл уақыт бойына ең үздік емдік жауапты талдау толық ремиссияның 30 (46%) пациентте, толық емес ремиссияның 7 (11%) пациентте және гематологиялық көрсеткіштер жақсаруының 1 (2%) пациентте орын алғанын көрсетті. Онкаспар препаратымен ем қабылдаған аса

жоғары сезімталдығымен ЖЛЛ бар 29 пациент қатысқан басқа зерттеуде индукция фазасы кезіндегі жауап 11 пациентте бағаланды. Оның ішінде 3 (27%) пациент толық ремиссияға, 1 (9%) пациент толық емес ремиссияға, 1 (9 %) пациент гематологиялық көрсеткіштер жақсаруына және 2 (18%) пациентте емдік тиімділікке жетті. Емдік тиімділік басқа жағымды нәтижелер критерийлеріне сәйкес келмеген клиникалық жақсару болып саналды. Демеуші ем фазасы кезіндегі жауап 19 пациентте бағаланды. Оның ішінде 17 (89%) пациент толық ремиссияға жетті және 1 (5 %) пациентте емдік тиімділік байқалды.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Онкаспар препаратының фармакокинетикалық қасиеттері препаратты бұлшықет ішіне (CCG-1962 зерттеуінде) және вена ішіне (AALL07P4 және DFCI 11-001 зерттеулерінде) енгізуден кейін ферментативтік талдау жасау жолымен өлшенген аспарагиназа белсенділігі бойынша бағаланды.

CCG-1962 зерттеуінде аспарагиназаның орташа белсенділігі инъекциядан кейінгі 5-ші күні 1 Бірлік/мл ең жоғары шамасына жетті. Инъекция орнынан сіңуден соң препараттың орташа жартылай шығарылу кезеңі 1,7 күнге, ал элиминация фазасындағы жартылай шығарылу кезеңі 5,5 күнге созылды. Тепе-тең күйдегі тарлу көлемі 1,86 л/м², ал клиренс күніне 0,169 л/м² құрайды.

AALL07P4 зерттеуінде индукция фазасы кезіндегі препаратты 2500 ӘБ/м² дозада бір рет вена ішіне енгізуден кейінгі фармакокинетика (ФК) көрсеткіштері қан плазмасының бірізді алынған үлгілерін зерттеу деректері негізінде фармакокинетикалық талдаудың камерасыз моделін пайдаланумен есептелді. Алынған нәтижелер 3 кестеде ұсынылды (5.1. бөлімін қараңыз). Онкаспар препаратының C_{max} және AUC шамалары ерлерде, ДСИ өте жоғары пациенттерде, сондай-ақ 10 жастан асқан пациенттерде төмендеу үрдісі болды. Индукция фазасы кезінде Онкаспар препаратын 2500 ХБ/м² дозада вена ішіне бір рет енгізуден кейін 0,1 ХБ/мл мөлшерінен көп немесе оған тең аспарагиназа белсенділігі пациенттердің 95,3%-да препаратты енгізуден кейін 18 күнге дейін сақталды.

3 кесте

Индукция фазасы кезінде Онкаспар препаратын 2500 ХБ/м² дозада вена ішіне бір рет енгізуден кейінгі фармакокинетика көрсеткіштері (N = 47; AALL07P4 зерттеуі)

ФК көрсеткіштері	Арифметикалық орташа (SD)
C_{max} (мХБ/мл)*	1638 (459.1)
T_{max} (сағат)*	1.25 (1.08, 5.33) [†]
AUC_{0-t} (мХБ/күн/мл)*	14810 (3555)
$AUC_{0-\infty}$ (мХБ/күн/мл) [‡]	16570 (4810)
$t_{1/2}$ (күндер) [‡]	5.33 (2.33)
CL (л/күн) [‡]	0.2152 (0.1214)
Vss (л) [‡]	1.95 (1.13)

* N=47 пациент деректерін бағалауға мүмкіндік болады.

[†] Медиана (10-шы, 90-шы процентильдер).

[‡] N=46 пациент деректері бағалауға беріледі.

DFCI 11-001 зерттеуінде аспарагиназа белсенділігін бағалау индукция фазасы кезінде Онкаспар препаратын 2500 ХБ/м² ДБА дозада бір рет вена ішіне енгізуден кейін, ал артынан индукциядан кейінгі ем шеңберінде 2 аптада бір рет жүргізілді (5.1. бөлімін қараңыз). Индукция фазасы кезінде қан плазмасындағы $\geq 0,1$ ХБ/мл аспарагиназа белсенділігі пациенттердің 93,5%-да препаратты енгізуден кейін 18 күн бойы сақталды.

Индукциядан кейінгі ем шеңберінде 0,4 ХБ/мл мөлшерінен жоғары аспарагиназаның ең аз (қалдық) белсенділігі пациенттердің 100%-да 7-ден 25-ші аптаға дейін сақталды. Осы нәтижелер Онкаспар препаратын 2500 ХБ/м² ДБА дозада бір рет және көп рет (2 аптада бір рет) қолдану кезінде аспарагиназа белсенділігінің клиникалық мәнді деңгейі дозалар арасындағы бүкіл үзіліс кезінде (2 апта бойы) сақталды.

ЖЛЛ алғаш диагностикаланған пациенттер 2500 ХБ/м² ДБА дозадағы Онкаспар препаратының немесе нативті *E. coli* (25 000 ХБ/м² ДБА) немесе *Erwinia* (25 000 ХБ/м² ДБА) L-аспарагиназасының бір реттік бұлшықетішілік инъекцияларын қабылдады. Онкаспар препаратының қан плазмасынан жартылай шығарылу кезеңі (5,7 күн) қан плазмасынан нативті *E. coli* (1,3 күн) немесе *Erwinia* (0,65 күн) L-аспарагиназасының жартылай шығарылу кезеңіне қарағанда, едәуір ұзағырақ болды. Родаминмен флуоресценция деректері бойынша *in vivo* лейкемиялық жасушаларының дереу қырылу деңгейі L-аспарагиназаның барлық үш препараты үшін бірдей болды.

Бірнеше рет қайталануы болған ЖЛЛ бар пациенттер индукциялық ем шеңберінде Онкаспар препаратын немесе нативті аспарагиназа *E. coli* қабылдады. Онкаспар препараты индукция фазасының 1 және 15 күндері 2500 ХБ/м² ДБА дозада бұлшықет ішіне қолданылды. Онкаспар препаратының қан плазмасынан жартылай шығарылу кезеңінің орташа шамасы аса жоғары сезімталдығы жоқ пациенттерде 8 күн (AUC — 10,35 ХБ/мл/күн) және аса жоғары сезімталдығы бар пациенттерде 2,7 күн (AUC — 3,52 ХБ/мл/күн) құрады.

Ерекше қауымдар

Пациенттердің ерекше қауымдарында Онкаспар препаратының фармакокинетикасын бейресми зерттеу мақсатында бақыланатын зерттеулер жүргізілмеді. AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV) және CCG-1962 (IM) клиникалық зерттеулерінің деректері пайдаланылатын Онкаспар препаратына арналған қауымдық фармакокинетикалық талдау клиренс шамасының (дозаға байланысты және қаныққан) ДБА пропорционал артуын, ал таралу көлемінің ДБА мәнінен сәл артық ұлғаюын көрсетті. Аталған талдауда ер және әйел жынысты пациенттер арасында фармакокинетикалық көрсеткіштері бойынша статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталмады.

Бүйрек және бауыр жеткіліксіздігінің Онкаспар препаратының фармакокинетикасына ықпалы зерттелмеді. Пэгаспаргаза организмнен бүйрек арқылы шығарылмайтын молекулалық салмағы жоғары ақуыз түрінде болады. Осыған байланысты, бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде Онкаспар препараты фармакокинетикасының өзгеруі болжанбайды.

Онкаспар препаратының метаболизмін жүзеге асыратын протеолиздік ферменттер тіндерде түгел таралғандықтан, бауыр атқаратын нақты рөл белгісіз. Алайда, бауыр функциясының кез келген нашарлауы Онкаспар препаратын қолдану кезінде клиникалық мәнді мәселелерді туындатпайды деп жорамалданады.

Егде жастағы пациенттерде препаратты қолдану туралы деректер жоқ.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Онкаспар, инъекциялар мен инфузияларға арналған ерітінді және ерітіндіні дайындауға арналған лиофилизат, екі дәрілік түрін фармакокинетикалық/фармакодинамикалық клиникалық емес салыстыру 500 ХБ/кг есебінен препарат дозаларын вена ішіне бір рет және көп рет енгізуден кейін иттерге жүргізілді. Төменде инъекциялар мен инфузияларға арналған ерітінді зерттеулерінің нәтижелері берілді.

Жедел уыттылық

Пэгаспаргазаның тек өте жоғары бір реттік интраперитонеальді дозалары (25 000- 100 000 ХБ/кг дене салмағына) тышқандардың 14% қырылуын туғызды. Препаратты

осы дозаларда енгізу жеңіл гепатоуытты әсерімен қатар жүрді. Жағымсыз реакциялар дене салмағын жоғалту, пилоэрекция және белсенділігінің төмендеуін қамтыды. Көкбауыр салмағының азаюы препараттың ықтималды иммуносупрессиялық әсерінің белгісі болуы мүмкін.

Пэгаспаргазаны салмағына 500 ХБ/к дейін бір реттік дозада вена ішіне енгізудің егеуқұйрықтар мен иттердегі жағымдылығы жақсы болды.

Көп рет қолдану кезіндегі уыттылығы

Пэгаспаргазаны 400 ХБ/кг/күн дозада интраперитонеальді алған егеуқұйрықтарға жүргізілген 4-апталық зерттеуде, бақылау тобымен салыстырғанда, ас ішу мен дене салмағының төмендеуі байқалды.

Тышқандарға жүргізілген 3-айлық зерттеуде пэгаспаргазаны 500 ХБ/кг дейінгі дозаларда интраперитонеальді немесе бұлшықетішіне енгізу тек препараттың ең жоғары дозасын алған жануарларда ғана бауыр жасушаларының елеусіз өзгерістеріне әкелді.

Дене салмағы өсімінің уақытша бәсеңдеуі және лейкоциттердің жалпы санының уақытша төмендеуі пэгаспаргазаны 1200 ХБ/кг дозада 2 апта бойы алған иттерде байқалды. Сонымен қатар, глутамат-пируват трансаминаза белсенділігінің жоғарылауы әрбір төртінші итте байқалды.

Иммуногенділік

Пэгаспаргазаны күнделікті 10,5 ХБ/дарақ дозасында бұлшықет ішіне немесе интраперитонеальді алған тышқандарға жүргізілген 12-апталық зерттеуде иммуногенді жауап табылмады.

Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығы

Пэгаспаргазаның тұқым өрбіту қабілетіне зерттеуі жүргізілмеді.

L-аспарагиназаның эмбриоуыттылық зерттеулерінде препаратты гестацияның 6-дан 15-ші күніне дейін алған егеуқұйрықтарда препараттың тератогенді қуатының белгілері анықталды. Тератогенді әсеріне тән байқалатын әсерлерінің дамуына әкелмейтін ең жоғары доза (NOEL) вена ішіне 300 ХБ/кг құрады. Препаратты ұй қояндарына 50 немесе 100 ХБ/кг дозада гестацияның 8-ден 9-шы күніне дейін вена ішіне енгізу туа біткен даму ақаулары бар тіршілікке қабілетті эмбриондар қалыптасуымен қатар жүрді. NOEL шамасы анықталмады. Көптеген даму ақаулары және эмбриондардың өліп қалуы препаратты емдік дозалар диапазонында енгізу кезінде байқалды. Фертильділігіне және пери- және постнатальді дамуға ықпал ету зерттеулері жүргізілмеді.

Канцерогенділігі, мутагенділігі, фертильділікке әсері

Жануарларда пэгаспаргазаның канцерогенділігіне ұзақ мерзімді зерттеулер және оның фертильділікке әсеріне зерттеулер жүргізілмеді.

Salmonella typhimurium штаммдары пайдаланылған Эймс тестісінде пэгаспаргазаның мутагенді қуаты анықталды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Сахароза

Натрий дигидрофосфат моногидраты

Натрий гидрофосфат гептагидраты

Натрий хлориді

Натрий гидроксиді (рН 7,4 мәніне жеткізу үшін)

Хлорлы сутек қышқылы (рН 7,4 мәніне жеткізу үшін)

6.2. Үйлесімсіздігі

Осы дәрілік препаратты, 6.6. бөлімінде аталған түрлерін қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

6.3. Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)

Ашылмаған құты

3 жыл.

Қалпына келтірілген құты

Химиялық және физикалық тұрақтылығы 25 °C-ден аспайтын температурада 24 сағат ішінде пайдалану кезінде көріністелді. Микробиологиялық тұрғыда, егер қалпына келтіру тәсілі микроблық ластану қаупінің бетін қайтармаса, препаратты дереу пайдалану керек. Керісінше жағдайда, сақтау ұзақтығы мен шарттары үшін жауапкершілік препаратпен жұмыс істейтін персоналға жүктеледі.

Сұйылтылған ерітінді

Химиялық және физикалық тұрақтылығы 2 °C-ден 8 °C-ге дейінгі температурада 48 сағат бойы пайдалану кезінде көріністелді. Микробиологиялық тұрғыда, препаратты дереу пайдалану керек. Керісінше жағдайда, пайдалану алдында сақтау ұзақтығы мен шарттары үшін препаратпен жұмыс істейтін персонал жауап береді. Егер тек қалпына келтіру / сұйылту бақыланатын және расталған асептикалық жағдайларда жүргізілгенде ғана, қалып шегіндегі сақтау уақыты 2 °C-ден 8 °C дейінгі температурада 24 сағаттан аспауы тиіс.

6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

2 °C-ден 8 °C дейінгі температурада тоңазытқышта сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.

Дәрілік препаратты қалпына келтіруден және сұйылтудан кейінгі сақтау шарттарын 6.3. бөлімінен қараңыз.

6.5. Бірінші қаптаманың сипаты және ішіндегісі

3750 ХБ препарат жұлып алынатын белдемесі бар ашу индикациясымен бутилкаучук резеңке тығынмен тығындалған және алюминий қалпақшамен және полипропилен қақпақпен қаусырылған сыйымдылығы 5 мл бейтарап шыныдан жасалған құтыға (І тип) салынады.

Қаптамадағы препарат саны:

Орыс және мемлекеттік тілдегі (қажет болған жағдайда) қаптама үшін: қосымша-парақпен бірге 1 құты және алғашқы ашу бақылауы бар картон қорап.

Ағылшын тіліндегі қаптама үшін: картон қорпашада ағылшын тіліндегі қосымша-парақпен бірге 1 құты (алғашқы ашу бақылау жүйесі болғандықтан, қаптаманың ажырамас бөлігі) және алғашқы ашу бақылау жүйесі бар қорапқа бекітілген орыс және мемлекеттік тілдегі (қажет болған жағдайда) қосымша-парақпен.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары және препаратпен жасалатын басқа манипуляциялар

Осы дәрілік зат жанасу кезінде тітіркендіру әсерін көрсетуі мүмкін. Осыған байланысты, лиофилизат айрықша сақтықпен пайдаланылуы тиіс. Препараттың буларын ішке тартуға немесе оның терімен және шырышты қабықтармен (әсіресе, көзбен) жанасуына жол бермеңіз; препарат теріге, шырышты қабықтарға немесе көзге түсіп кеткенде судың мол мөлшерімен кемінде 15 минут бойы жуып-шайыңыз.

Онкаспар препаратын қалпына келтіруден кейін вена ішіне немесе бұлшықет ішіне енгізу керек. Енгізер алдында лиофилизат 5,2 мл инъекцияға арналған су көмегімен қалпына келтірілуі тиіс (4.2. бөлімін қараңыз).

Пайдалану жөніндегі нұсқау

1. Персонал дәрілік препаратпен жұмыс істеуге және оны қалай араластыру керектігіне үйретілген болуы тиіс (жүкті қызметкер әйелдер аталған дәрілік препаратпен жұмыстан аулақтатылған болуы тиіс).
2. Асептикалық жағдайлар қадағалануы тиіс.
3. Ісіке қарсы дәрілермен дұрыс жұмыс істеу рәсімі қадағалануы тиіс.
4. Онкаспар препаратымен жұмыс істеу кезінде бір реттік қолғаптар мен қорғағыш киімді пайдалануға кеңес беріледі.
5. Қолғаптарды қоса, препаратты енгізу немесе тазалау үшін пайдаланылған бүкіл сайман жоғары температурада өртеуге арналған жоғары қауіп класына жататын медициналық қалдықтарды жоюға арналған қапшықтарға салынуы тиіс.

Қалпына келтіру

1. Құтыға 21 калибрлік инесі бар шприц көмегімен 5,2 мл инъекцияға арналған су енгізіледі.
2. Құтыны, лиофилизат қалпына келгенше, абайлап айналдыру керек.
3. Қалпына келтіруден кейін ерітінді мөлдір, түссіз болуы тиіс және құрамында көрінетін механикалық қосылыстары болмауы тиіс. Егер қалпына келтірілген ерітінді бұлыңғыр болса немесе онда шөгінді түзілсе, оны пайдаланбаңыз. Ерітіндіні сілкімеңіз.
4. Ерітіндіні қалпына келтіруден кейін 24 сағат ішінде 25 °C-ден аспайтын температурада пайдалану керек.

Қолдану

1. Парентеральді дәрілік заттардың енгізуге дейін қатты бөлшектерінің бар-жоғы тексерілуі тиіс, тек көрінетін механикалық қосылыстарсыз мөлдір, түссіз ерітінді пайдаланылуы тиіс.
2. Дәрілік затты вена ішіне немесе бұлшықет ішіне енгізу керек. Ерітіндіні баяу енгізу керек.

Бұлшықетішілік инъекцияларға арналған көлемі балаларда 2 мл және ересектерде 3 мл мөлшерден аспауы тиіс.

Вена ішіне енгізу үшін қалпына келтірілген ерітінді 100 мл инъекцияға арналған 9 мг/мл (0,9%) натрий хлоридінің ерітіндісінде немесе 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтылуы тиіс.

Сұйылтылған ерітіндіні, 1-2 сағат ішінде ерітіндіні енгізуге болатындай есеппен, 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісінің немесе 5% глюкоза ерітіндісінің бұрын жүргізілген инфузиясына қосуға болады. Онкаспар енгізілген уақытта басқа дәрілік заттарды бір ғана венаішілік жетімді жерге енгізуге болмайды (4.2. бөлімін қараңыз).

Сұйылтудан соң ерітіндіні дереу пайдалану керек. Егер дереу пайдалану мүмкін болмаса, сұйылтылған ерітіндіні 2 °C -ден 8 °C дейінгі температурада 48 сағаттан асырмай сақтауға болады (6.3. бөлімін қараңыз).

Қалдықтарды жою

Онкаспар препараты тек бір рет енгізуге арналған. Бүкіл қалған дәрілік препарат пен қалдықтарын белгіленген тәртіпте жою керек.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, Карно к-сі 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France

7.1. Тіркеу куәлігі ұстаушысының өкілі

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Ресей Федерациясы

«Сервье» АҚ

Мекенжай: 125196, Мәскеу қ., Лесная к-сі, 7
үй, 7/8/9 қабат

Тел.: +7 (495) 937-0700

Факс: +7 (495) 937-0701

Эл. почта: servier.russia@servier.com**Қазақстан Республикасы және****Қырғыз Республикасы**

«Сервье Казахстан» ЖШС

Мекенжай: 050020, Алматы қ., Достық д-лы
310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com**Беларусь Республикасы**

Беларусь Республикасындағы

«Les Laboratoires Servier» УАҚ өкілдігі

(Француз Республикасы)

Мекенжай: 220030, Минск қ.. Мясников к-сі,
70, 303 кеңсе

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. почта: officeBY@servier.com**Армения Республикасы**

«Лаборатории Сервье» өкілдігі

Мекенжай: 0002, Ереван қ., Амирян к-сі,
15, дүкен 100, Кентрон. Тел.: +374 (10) 50
50 74Эл. почта: pvarmenia@servier.com**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ЛП-№(000545)-(РГ-RU)

ЛП-№ 000545 -ГП-KZ

ЛП-№ 000545 -ГП-KG

ЛП-№ 000545 -ГП-BY

ЛП-№ 000545 -ГП-AM

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ/ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН)
КҮН**

Бірінші тіркеу күні:

В Российской Федерации 04.02.2022

В Республике Казахстан 21.02.2022

В Кыргызской Республике 28.02.2022

В Республике Беларусь 01.03.2022

В Республике Армения 09.03.2022

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Онкаспар дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісіндегі Еуразиялық экономикалық одақтың ақпараттық порталынан қарауға болады:

<https://eec.eaeunion.org/>*Дата утверждения 14.04.2026**ЛП-№000545-ГП-KZ от 21.02.2022*