

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ОНКАСПАР**  
**(ONCASPAR®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* пегаспаргаза;

1 флакон Онкаспару містить 3750 МО/5мл L-аспарагінази;

*допоміжні речовини:* натрію дигідрофосфат моногідрат, динатрію гідрофосфат гептогідрат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Код АТС L01X X24.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Онкаспар показаний як компонент антинеопластичної комбінованої терапії для реіндукції при гострій лімфатичній лейкемії (ГЛЛ) у дітей і дорослих пацієнтів з відомою гіперчутливістю до «нативних» L-аспарагіназ.

**Протипоказання.**

Панкреатит (включаючи панкреатит в анамнезі), гострі геморагічні ускладнення у зв'язку з попереднім лікуванням L-аспарагіназою.

Гіперчутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин. Препарат протипоказаний пацієнтам, у яких раніше розвивалися тяжкі алергічні реакції (кропив'янка, бронхоспазм, артеріальна гіпотензія, набряк гортані або інші тяжкі побічні ефекти після застосування Онкаспару).

**Спосіб застосування та дози.**

Якщо не призначено інше, застосовують такі схеми введення.

Рекомендована доза препарату Онкаспар становить 2500 МО (еквівалент 3,3 мл розчину Онкаспар) на м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні 2 тижні.

Діти з площею поверхні тіла  $\geq 0,6$  м<sup>2</sup> одержують 2500 МО (еквівалент 3,3 мл розчину Онкаспар) на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні 2 тижні.

Діти з площею поверхні тіла  $< 0,6$  м<sup>2</sup> одержують 82,5 МО (еквівалент 0,1 мл розчину Онкаспар) на 1 кг маси тіла.

Як компонент комбінованої терапії, Онкаспар можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово для індукції, консолідації або підтримуючої терапії.

Переважаючий спосіб введення – внутрішньом'язова ін'єкція, оскільки гепатотоксичність, коагулопатії, шлунково-кишкові розлади і ураження нирок зустрічаються рідше порівняно з внутрішньовенною ін'єкцією.

При внутрішньовенному призначенні Онкаспар вводять краплинно протягом 1-2 годин у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або у 5 % розчину глюкози, що вводиться інфузійно.

Якщо Онкаспар вводять як внутрішньом'язову ін'єкцію, об'єм, що вводиться в одному місці ін'єкції, не має перевищувати 2 мл у дітей і 3 мл у дорослих. При введенні об'єму, що перевищує 2 мл, дозу слід розподілити і вводити у кількох місцях ін'єкції.

Онкаспар у комбінованих схемах застосовують тільки лікарі, які знайомі з дією і ризиками відповідної схеми.

Онкаспар вводять окремо з метою індукції тільки у виняткових випадках, а саме – якщо комбінована терапія із застосуванням хіміотерапевтичних засобів, таких як вінкристин, метотрексат, цитарабін, даунорубіцин або доксорубіцин, не показана через токсичність або інші специфічні для пацієнта фактори.

З настанням ремісії необхідно розпочати підтримуючу терапію. Онкаспар можна застосовувати як компонент підтримуючої терапії.

**Побічні реакції.**

На додаток до імунологічних реакцій на введений чужорідний білок лікування пегаспаргазою також може призводити до порушень в органах і системах, де присутній високий рівень синтезу білка (особливо у печінці і

підшлунковій залозі). Оскільки пегаспаргазу зазвичай застосовують у складі комбінованої терапії, часто буває важко розмежувати побічні ефекти різних лікарських засобів.

Спектр побічних реакцій пегаспаргази значною мірою збігається з таким для аспарагінази. Таким чином, з міркувань безпеки у списку надані також побічні реакції, які виникали у зв'язку з застосуванням аспарагінази, але до цього часу не спостерігалися для пегаспаргази.

Оцінка частоти: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ), непоширені ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ), рідко поширені ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $\leq 1/10\ 000$ ).

*Вплив на результати аналізів:* поширені – підвищення рівня амілази у крові.

*З боку системи крові:* поширені – від легкої до помірної мієлосупресії всіх трьох ліній клітин. Розлади коагуляції внаслідок порушення синтезу білків; кровотеча, дисеміноване внутрішньосудинне згортання або тромбоз. У випадку мозкових проявів: інсульт, напади, головний біль, втрата свідомості; дуже рідко поширені – гемолітична анемія.

*З боку нервової системи:* поширені – збудження, депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, сонливість (помірно виражене погіршення свідомості), зміни на ЕЕГ (зменшена активність альфа-хвиль, підвищена активність тета- і дельта-хвиль) можливо за рахунок гіперамоніємії; рідко поширені – можливі напади або тяжке порушення свідомості аж до виникнення коми. Можливе виникнення оборотного лейкоенцелопатичного синдрому; дуже рідко поширені – легкий тремор пальців.

*З боку травного тракту:* дуже поширені – зниження апетиту, нудота, блювання, спазми в животі, діарея і зменшення маси тіла; поширені – гострий панкреатит, розлади екзокринної функції підшлункової залози з діареєю; непоширені – паротит; рідко поширені – геморагічний або некротизуючий панкреатит; дуже рідко поширені – псевдокісти підшлункової залози, панкреатит із летальним наслідком, панкреатит із супутнім гострим паротитом.

*З боку сечовивідних шляхів:* дуже рідко поширені – гостра ниркова недостатність.

*З боку шкіри:* дуже поширені – алергічні шкірні реакції; дуже рідко поширені – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

*З боку ендокринної системи:* поширені – порушення ендокринної функції підшлункової залози з діабетичним кетоацидозом, гіперосмолярною гіперглікемією; дуже рідко поширені – тимчасовий вторинний гіпотиреоз, зниження рівня глобуліну, що зв'язується з тироксином, гіпопаратиреоїдизм.

*Метаболічні порушення:* дуже поширені – зміни рівня ліпідів у крові, у більшості випадків без клінічних симптомів, підвищення у крові рівня азоту сечовини; непоширені – гіперурикемія, гіперамоніємія.

*Інфекції та інвазії:* невідомі – інфекції.

*Загальні розлади і стани у місці введення:* дуже поширені – біль у місці ін'єкції, набряк; поширені – підвищення температури тіла, біль у спині, суглобах, животі; дуже рідко поширені – небезпечне для життя підвищення температури (гіперпірексія).

*З боку імунної системи:* поширені – алергічні реакції, бронхоспазм, тахікардія, зниження тиску крові до анафілактичного шоку.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже поширені – зміни результатів печінкових проб, ожиріння печінки, гіпоальбумінемія; яка може бути симптоматичною, включаючи набряки; рідко поширені – холестаза, жовтяниця, гепатоцелюлярна та печінкова недостатність з потенційно летальним наслідком.

### ***Передозування.***

При введенні  $10000\text{ МО/м}^2$  Онкаспару внутрішньовенно краплинно відзначається незначне підвищення трансаміназ печінки, висипання, яке зникає після уповільнення інфузії та застосування антигістамінних препаратів.

*Лікування:* проти Онкаспару немає специфічного клінічно придатного антидоту. У випадку анафілактичних реакцій слід негайно розпочати лікування антигістамінними засобами, епінефрином, киснем і внутрішньовенними стероїдами.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Не застосовують у період вагітності.

Під час лікування необхідно застосовувати ефективні заходи контрацепції.

Невідомо, чи проникає Онкаспар у грудне молоко. Оскільки численні лікарські засоби можуть проникати у грудне молоко, і внаслідок цього існує ризик тяжких побічних реакцій на Онкаспар для немовляти, годування груддю слід припинити або припинити введення лікарського засобу з урахуванням важливості лікарського засобу для матері.

### ***Діти.***

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

### ***Особливі заходи безпеки.***

Даний препарат може спричинити подразнення при контакті. Таким чином, з розчином необхідно поводитися і вводити його з особливою обережністю. Слід уникати вдихання пари і контакту зі шкірою та слизовими оболонками, особливо ока. У разі контакту уражене місце слід промити великою кількістю води як мінімум протягом 15 хвилин.

Будь-який невикористаний продукт або матеріал необхідно утилізувати.

### ***Особливості застосування.***

Приймаючи до уваги непередбачуваність побічних ефектів, Онкаспар можуть вводити тільки особи з досвідом застосування антинеопластичних субстанцій.

Реакції гіперчутливості до препарату Онкаспар, наприклад, небезпечна для життя анафілаксія, можуть розвиватися під час лікування, особливо у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до інших форм L-аспарагінази. Як шаблонний запобіжний засіб, стан хворого слід контролювати протягом години, тримаючи напоготові реанімаційне обладнання та інші засоби, необхідні для лікування анафілаксії (епінефрин, кисень, внутрішньовенні стероїди, тощо).

Пацієнти, які одержують Онкаспар, піддаються вищому, ніж зазвичай, ризику геморагічних розладів, особливо при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, що інгібують коагуляцію, таких як ацетилсаліцилова кислота і нестероїдні протизапальні лікарські засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»). Онкаспар може виявляти імуносупресивну активність. Таким чином, застосування даного лікарського засобу може сприяти розвитку інфекцій у пацієнтів.

Після комбінованої терапії із застосуванням препарату Онкаспар може розвиватися тяжка гепатотоксичність і токсичність для центральної нервової системи.

Необхідна обережність при введенні препарату Онкаспар у комбінації з іншими гепатотоксичними субстанціями, особливо при існуючій печінковій дисфункції.

Якщо розчин каламутний або утворився осад, його не слід застосовувати.

Не застосовувати після зберігання при кімнатній температурі більше 48 годин.

Пацієнтів слід інформувати щодо можливих реакцій гіперчутливості до препарату Онкаспар, включаючи негайну анафілаксію. Пацієнти, які одержують Онкаспар, піддаються підвищеному ризику геморагічних розладів. Пацієнтам слід пояснити, що Онкаспар не можна вводити одночасно з іншими лікарськими засобами, застосування яких супроводжується підвищеним ризиком кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

### ***Лабораторні тести***

Спостерігається досить помітне зменшення кількості циркулюючих у крові ракових клітин (лімфобластів), нормальна або дуже низька кількість лейкоцитів частіше спостерігається у перші дні після початку терапії. Це може супроводжуватися значним підвищенням рівня сечової кислоти у сироватці крові, що призводить до нефропатії. Для контролю ефективності лікування слід ретельно контролювати стан периферичної крові та кісткового мозку пацієнта.

Слід частіше перевіряти рівень ферментів крові (амілази крові) для виявлення ранніх ознак запалення підшлункової залози. Якщо розвивається запалення підшлункової залози, лікування необхідно припинити і терапію не слід поновлювати.

У зв'язку з ризиком розвитку гіперглікемії під час лікування Онкаспаром необхідний контроль цукру у крові.

При застосуванні Онкаспару разом з гепатотоксичною хіміотерапією необхідний моніторинг функції печінки.

Оскільки Онкаспар може впливати на вміст білків у сироватці крові, необхідно регулярно контролювати вміст фібриногену, протромбінового часу та парціального тромбoplastичного часу.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

На період лікування слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, оскільки при застосуванні препарату за показаннями можливе виникнення побічних ефектів з боку ЦНС (сонливість, підвищена втомлюваність і сплутаність свідомості).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Зменшення вмісту білків у сироватці крові, спричинене препаратом Онкаспар, може підвищувати токсичність інших лікарських засобів, які зв'язуються з білками.

Крім того, шляхом інгібування синтезу білків і розподілу клітин, Онкаспар може порушувати механізми дії інших речовин, які вимагають розподілу клітин для досягнення ефекту, наприклад, метотрексату.

Онкаспар може перешкоджати ферментному знешкодженню інших препаратів, особливо у печінці.

Застосування препарату Онкаспар може призводити до коливань рівнів факторів коагуляції. Це може сприяти тенденції до кровотечі та/або тромбозу.

Таким чином, необхідна обережність при одночасному введенні антикоагулянтів, таких як кумарин, гепарин, дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні засоби.

Безпосередньо попереднє або одночасне лікування вінкристином може підвищувати його токсичність і збільшує ризик анафілактичних реакцій.

Якщо преднізон і пегаспаргазу вводять одночасно, зміни параметрів коагуляції (наприклад, падіння рівня фібриногену і АТШ) можуть бути більш вираженими.

Метотрексат і цитарабін можуть впливати іншим чином: попереднє введення цих речовин може синергетично підсилювати дію пегаспаргази. Якщо вказані речовини вводять після пегаспаргази, ефект пегаспаргази може зменшуватися антагоністично.

Пегаспаргаза може підвищувати токсичність інших препаратів, впливаючи на функцію печінки.

Одночасна вакцинація живими вакцинами підвищує ризик тяжких інфекцій за рахунок загальної ситуації, з урахуванням базового захворювання і, як правило, комбінованої хіміотерапії. Таким чином, вакцинацію живими вакцинами слід здійснювати як мінімум через 3 місяці після завершення повного курсу антилейкемічної терапії.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

У багатьох пацієнтів, хворих на гостру лейкемію, особливо лімфатичну лейкемію, виживання злоякісних клітин залежить від екзогенного джерела L-аспарагіну. Нормальні клітини, навпаки, здатні синтезувати L-аспарагін, і на них меншою мірою впливає його швидке видалення при лікуванні ферментом L-аспарагіназою. Це унікальний терапевтичний підхід, що базується на метаболічному дефекті у синтезі L-аспарагіну у деяких видів злоякісних клітин.

### *Фармакокінетика.*

У дорослих, хворих на лейкемію і з лімфомами, початкові концентрації L-аспарагінази у плазмі крові після внутрішньовенного введення були пропорційні введеній дозі. Елімінаційний період напіввиведення з плазми крові становив від 315 до 588 годин (середнє значення:  $t = 14,9$  днів); схоже, він не залежить від дози, введення однієї або множинних доз, і не залежить від віку, статі, площі поверхні тіла, функції нирок і печінки, діагнозу і тяжкості захворювання. Об'єм розподілу дорівнював оціненому об'єму у плазмі крові. Одразу після внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 годину аспарагін не виявлявся, і L-аспарагіназа виявлялася як мінімум протягом 15 днів після першого введення препарату Онкаспар. Ферменти не виявлені у сечі.

Пацієнти з нещодавно встановленим діагнозом гострої лімфатичної лейкемії (ГЛЛ) одержували одноразову внутрішньом'язову ін'єкцію препарату Онкаспар (2500 МО/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) або природної аспарагінази *E. coli* (25000 МО/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) або *Erwinia* (25000 МО/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла). Період напіввиведення препарату Онкаспар з плазми крові був статистично значущо довшим (5,8 днів), ніж період напіввиведення з плазми крові природних аспарагіназ *E. coli* (1,4 дня) і *Erwinia* (0,6 дня). Відсутня різниця у розподілі об'ємів препаратів. Негайна загибель лейкемічних клітин *in vivo*, виміряна за флуоресценцією родаміну, була однаковою для усіх трьох препаратів L-аспарагінази.

Хворі на гостру лімфатичну лейкемію з кількома рецидивами одержували лікування препаратом Онкаспар або природною аспарагіназою *E. coli* як частину індукційної терапії.

Онкаспар вводили у дозі 2500 МО/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньом'язово у дні 1 і 15 індукції. Середній період напіввиведення препарату Онкаспар із плазми крові становив 4,5 дня у пацієнтів без алергії (площа під кривою «концентрація-час» (AUC) – 8,9 МО/мл на добу), і 2,3 дня у пацієнтів з алергією (AUC – 5,8 МО/мл на добу).

## **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин без запаху на фосфатному буфері з рН 7,3.

**Несумісність.** Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одній ємкості.

**Термін придатності.** 2 роки.

## **Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати у холодильнику. Не струшувати! Не використовувати при виникненні осаду, якщо розчин став непрозорим або якщо він зберігався більше ніж 48 годин при кімнатній температурі.

Лікарський засіб не слід застосовувати після дати закінчення терміну придатності, вказаної на контейнері і зовнішній упаковці.

## **Упаковка.**

1 флакон, що містить 5 мл готового до застосування розчину для ін'єкцій в оригінальній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

## **Виробник.**

Медак ГмбХ.

## **Місцезнаходження.**

Феландштрассе, 3, 20354 Гамбург, Німеччина.

**Дата останнього перегляду.**