ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Онкаспар (Oncaspar)

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Онкаспар
Международное непатентованное название: пэгаспаргаза (pegaspargase)
Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав
1мл препарата содержит:
Активное вещество: ПЭГ-L-аспарагиназа 750 МЕ
Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, вода для инъекций.

Описание
Бесцветная прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, фермент
Код АТХ: L01XX24

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Пэгаспаргаза является результатом ковалентного связывания нативной L-аспарагиназы, синтезируемой микроорганизмом E.Coli, с монометоксиполиэтиленгликолем. Механизм действия пэгаспаргазы не отличается от такового нативной L-аспарагиназы и заключается в ферментативном разрушении аминокислоты L-аспарагин, находящейся в плазме крови. Считается, что для опухолевых лимфобластов, в отличие от здоровых клеток, эта аминокислота является незаменимой, так как они не способны синтезировать L-аспарагин, необходимый для их нормальной жизнедеятельности. Разрушение пэгаспаргазой аминокислоты L-аспарагин в плазме крови приводит к дефициту L-аспарагина в опухолевых лимфобластах, вызывает нарушение синтеза белка и гибель опухолевых клеток.
Фармакокинетика
Пик концентрации пэгаспаргазы в плазме крови после внутривенного введения коррелирует с введенной дозой. Объем распределения эквивалентен объему плазмы. Период полувыведения пэгаспаргазы в плазме крови составляет 5,73 $\pm$ 3,24 дня и достоверно дольше периода полувыведения нативной аспарагиназы - 1,28 $\pm$ 0,35 дня. По окончании часовой внутривенной инфузии пэгаспаргазы аминокислота L-аспарагин в плазме крови не обнаруживается, при этом доступные для определения значения L-аспарагиназы сохраняются в плазме в течение как минимум 15 дней после первого введения пэгаспаргазы.

Показания к применению
Онкаспар применяют в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами для реиндукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых при развитии у них гиперчувствительности к нативным формам L-аспарагиназы.

Противопоказания

- Панкреатит на момент начала лечения или в анамнезе.
- Серьезные геморрагические осложнения, связанные с терапией L-аспарагиназой в анамнезе.
- Тяжелые аллергические реакции в анамнезе (генерализованная крапивница, бронхоспазм, отек гортани, снижение артериального давления) или тяжелые побочные реакции на Онкаспар.
- Беременность и период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Обычно Онкаспар используется в сочетании с другими цитостатиками. В режиме монотерапии Онкаспар применяют лишь при невозможности по каким-либо причинам использовать другие препараты, входящие в схемы комбинированного лечения.

Онкаспар может использоваться в рамках индукционной, консолидирующей и поддерживающей терапии.

При подборе индивидуальной дозы следует руководствоваться данными медицинской литературы.

Рекомендуемая доза Онкаспара составляет 2500 МЕ/м^2 поверхности тела каждые 14 дней.

Детям с поверхностью тела более 0,6 м^2 вводят 2500 МЕ/м^2 каждые 14 дней.

Детям с поверхностью тела менее 0,6 м^2 вводят 82,5 МЕ/кг массы тела.

Препарат вводится внутримышечно или внутривенно.

Предпочтительнее внутримышечное введение ввиду снижения риска гепатотоксичности, коагулопатий, гастроинтестинальных и почечных расстройств по сравнению с внутривенным введением.

При внутривенном назначении Онкаспар должен вводиться капельно в течение 1-2 часов в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

При внутримышечном назначении одномоментно вводимый объем Онкаспара не должен превышать 2 мл для детей и 3 мл для взрослых. При необходимости введения большего объема препарата его следует ввести посредством нескольких инъекций в разные места.

При помутнении раствора или наличии осадка Онкаспар использовать нельзя.

Не взбалтывать!

Побочное действие

Реакции гиперчувствительности: наблюдаются приблизительно у 5% пациентов; могут быть острыми, носить отсроченный характер; проявляются в виде локальной эритемы, уртикарных элементов, зуда, отека, болезненности и воспаления в месте введения, повышения температуры, миалгии, затруднения дыхания, бронхоспазма, тахикардии, кожной сыпи, снижения артериального давления, вплоть до анафилактического шока. Проведенные внутрикожные тесты не исключают риска анафилактических реакций.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: примерно у половины пациентов наблюдается снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, диарея, метеоризм, боли в животе, воспаление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.

Со стороны поджелудочной железы: в редких случаях может возникать острый панкреатит, повышение уровней амилазы и липазы в сыворотке крови; очень редко – геморрагический панкреатит или панкреонекроз, в отдельных случаях с летальным исходом. Имеются отдельные сообщения о формировании псевдокист в поджелудочной железе (вплоть до 4 месяцев после окончания лечения). Описан один случай сочетания панкреатита с острым паротитом.

Нарушение эндокринной функции поджелудочной железы может проявляться в основном в нарушении метаболизма глюкозы. Описаны случаи диабетического кетоацидоза и гиперосмолярной гипергликемии, которые в большинстве случаев купируются назначением экзогенного инсулина.

Со стороны функции печени: наиболее часто - повышение уровня щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, ЛДГ и билирубина. Имеются отдельные сообщения о развитии холестаза, желтухи, жирового перерождения печени и гепатоцеллюлярного некроза.
Дозозависимое снижение альбумина встречается у большинства пациентов в процессе лечения пэгаспаргазой. Гипоальбуминемия может быть причиной периферических отеков.
Со стороны системы кроветворения: умеренная миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия). Эти изменения, как правило, не оказывают влияния на проведение терапии. Описаны отдельные случаи аутоиммунной анемии на фоне лечения пэгаспаргазой.
Со стороны свертывающей системы крови: гипофибриногенемия, удлинение протромбинового времени, удлинение парциального тромбопластинового времени и снижение уровня антитромбина III. Наблюдались также тромбозы поверхностных и глубоких вен, тромбоз сагиттального синуса, артериальный тромбоз и тромбозы венозных катетеров, ДВС-синдром. Также известно о клинически выраженном геморрагическом синдроме, иногда фатальном, повышенной кровоточивости и экхимозах.
Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги, слабость, парестезии, возбуждение, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, повышенная сонливость, способная прогрессировать до комы. Редко - синдром паркинсонизма (тремор и прогрессирующее повышение мышечного тонуса). По окончании лечения эти побочные эффекты проходили самостоятельно.
Со стороны мочевыделительной системы: часто – дозозависимое повышение уровня мочевины в сыворотке крови. Возможно возникновение гиперурикемии. Описаны единичные случаи острой почечной недостаточности.
Со стороны кожных покровов и придатков кожи: возможны кожные проявления аллергической реакции на пэгаспаргазу (эритема, кожная сыпь, кожный зуд). Описан один случай развития эпидермального некролиза (синдром Лайелла).
Со стороны щитовидной и паращитовидной желез: в отдельных случаях наблюдались транзиторный и вторичный гипотиреоидизм, снижение тироксинсвязывающего глобулина. Имеются сообщения об отдельных случаях гипопаратиреоидизма.
Прочие: лихорадочные реакции в виде повышения температуры тела, озноба (возникают через 2-5 часов после введения и обычно купируются самостоятельно); в редких случаях возможно повышение температуры до угрожающих жизни значений. Реакции в месте введения (включая боль, воспаление или гиперемию), общее недомогание, снижение массы тела, присоединение вторичных инфекций, сепсис, септический шок.

Передозировка
Антидот для Онкаспара неизвестен. Анафилактические реакции требуют немедленного введения эпинефрина, глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов и применения кислорода.
3 пациента получили по 10 000 МЕ/м^2 Онкаспара внутривенно капельно. У одного из них отмечалось небольшое повышение сывороточных трансаминаз печени, у другого через 10 мин после начала инфузии появилась сыпь, которая прошла после замедления скорости инфузии и назначения антигистаминных препаратов. У третьего пациента побочных эффектов не было.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия
Угнетение Онкаспаром сывороточных протеинов может повысить токсичность других лекарств, связывающихся с белком.
Также, в процессе угнетения синтеза белка и репликации клеток Онкаспар может влиять на действие таких препаратов, как метотрексат, для фармакотерапевтического эффекта которого требуется клеточная репликация.

Онкаспар может усиливать токсичность других препаратов, влияя на функцию печени.
Необходимо внимание при совместном назначении Онкаспара с лекарственными средствами, влияющими на свертывание крови и агрегацию тромбоцитов, такими, как кумарин, гепарин, дипиридамол, аспирин, или нестероидными противовоспалительными препаратами.
Применение урикозурических противоподагрических препаратов может увеличивать риск нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты.
В период лечения Онкаспаром следует избегать употребления алкоголя.

Особые указания
Введение Онкаспара должно проводиться под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых химиопрепаратов.
Реакции гиперчувствительности, включая жизнеугрожающую анафилаксию, чаще встречаются у пациентов с известной гиперчувствительностью на другие формы L-аспарагиназы. Риск возникновения реакций гиперчувствительности увеличивается при повторном применении, однако в редких случаях такие реакции могут возникать и при первом введении Онкаспара.
Рутинным правилом должно быть наблюдение за пациентом в течение 1 часа после окончания введения препарата и наличие доступного реанимационного оборудования и препаратов для лечения анафилаксии (эпинефрин, кислород, глюкокортикостероидные препараты и т.д.). В случае возникновения аллергических реакций введение препарата следует немедленно прекратить и предпринять необходимые лечебные мероприятия.
При проведении полихимиотерапии с применением Онкаспара может возникать тяжелое токсическое поражение печени и нервной системы. Онкаспар следует с осторожностью применять в комбинации с гепатотоксическими агентами, особенно при наличии печеночной дисфункции.
Для раннего выявления панкреатита нужно регулярно определять сывороточный уровень амилазы. При появлении признаков развития панкреатита лечение Онкаспаром следует прекратить.
В связи с риском развития гипергликемии при лечении Онкаспаром необходим контроль уровня глюкозы в крови и сахара в моче. При превышении уровня глюкозы в крови 10-11 ммоль/л показано применение инсулина и проведение инфузионной терапии. Факторы риска возникновения гипергликемии: возраст старше 10 лет, избыточный вес и синдром Дауна.
При использовании Онкаспара совместно с гепатотоксическими препаратами необходим мониторинг функций печени.
Так как Онкаспар действует на белки плазмы, необходимо осуществлять мониторинг фибриногена, протромбинового времени и парциального тромбопластинового времени.
Для профилактики развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты в результате распада большого числа лейкоцитов, рекомендуется назначение аллопуринола, увеличение приема жидкости, подщелачивающей мочу.
Женщинам и мужчинам во время лечения Онкаспаром следует применять надежные методы контрацепции.
При случайном контакте препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание в течение 15 мин водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа).
Некоторые побочные действия Онкаспара могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (особенно при одновременном приеме алкоголя).

Форма выпуска
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения по 3750 МЕ/5 мл во флаконах из нейтрального стекла, укупоренных резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластиковой защитной крышкой.
1 флакон вместе с инструкцией по применению упакован в картонную пачку.

Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре 2-8 °С.
Не замораживать!
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
2 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
По рецепту.

Производитель: медак ГмбХ
Театрштрассе 6, 22880, Ведель, Германия
Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:
Представитель производителя в РФ
ООО «Тируфарм»
125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4
Тел.(факс) (495)-411-6439

И.О. Директора ИДКЭЛС С.В. Буданов

Представитель фирмы, профессор А.М. Тимаков