МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012651/01- 141113
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Онкаспар

наименование лекарственного препарата

раствор для внутривенного и внутримышечного введения 750 МЕ/мл

лекарственная форма, дозировка

медак ГмбХ, Германия

Регистрационный номер: П N012651/01

ИЗМЕНЕНИЕ № 2

Дата внесения Изменения «_____» 141113 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав 1мл препарата содержит: *Активное вещество:* ПЭГ-L-аспарагиназа 750 МЕ. *Вспомогательные вещества:* натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, вода для инъекций.	**Состав** 1мл препарата содержит: *Активное вещество:* ПЭГ-L-аспарагиназа 750 МЕ. *Вспомогательные вещества:* натрия дигидрофосфат 1,20 мг, натрия гидрофосфат 5,58 мг, натрия хлорид 8,50 мг, вода для инъекций до 1,00 мл.
Противопоказания • Панкреатит на момент начала лечения или в анамнезе. • Серьезные геморрагические осложнения, связанные с терапией препаратами аспарагиназы, в анамнезе. • Тяжелые аллергические реакции на активное вещество или входящие в состав пре-	**Противопоказания** • Панкреатит на момент начала лечения или в анамнезе. • Серьезные геморрагические осложнения, связанные с терапией L-аспарагиназой, в анамнезе. • Тяжелые аллергические реакции на активное вещество или входящие в состав пре-

Старая редакция	Новая редакция
парата вспомогательные вещества в анамнезе (генерализованная крапивница, бронхоспазм, отек гортани, снижение артериального давления) или другие тяжелые побочные реакции на Онкаспар. • Беременность и период кормления грудью	парата вспомогательные вещества в анамнезе (генерализованная крапивница, бронхоспазм, отек гортани, снижение артериального давления) или другие тяжелые побочные реакции на Онкаспар. • Беременность и период кормления грудью.
Беременность и период грудного вскармливания Применение препарата противопоказано во время беременности и в период кормления грудью. Неизвестно, проникает ли Онкаспар в грудное молоко, поэтому при необходимости проведения терапии препаратом перед началом лечения грудное вскармливание должно быть прекращено.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Применение препарата противопоказано во время беременности и в период кормления грудью. Неизвестно, проникает ли Онкаспар в грудное молоко, поэтому при необходимости проведения терапии препаратом перед началом лечения грудное вскармливание должно быть прекращено.
Способ применения и дозы Обычно Онкаспар используют в комбинированной терапии в сочетании с другими цитостатиками. Препарат может назначаться в рамках индукционной, консолидирующей и поддерживающей терапии. В режиме монотерапии Онкаспар может применяться в индукции лишь при невозможности использовать другие химиотерапевтические препараты, входящие в схемы комбинированного лечения (такие как винкристин, метотрексат, цитарабин, даунорубицин, доксорубицин) ввиду токсичности или по каким-либо иным причинам, связанным с особенностями пациента. Лечение должен осуществлять врач, имеющий	**Способ применения и дозы** Обычно Онкаспар используют в комбинированной терапии в сочетании с другими цитостатиками. Препарат может назначаться в рамках индукционной, консолидирующей и поддерживающей терапии. В режиме монотерапии Онкаспар может применяться в индукции лишь при невозможности использовать другие химиотерапевтические препараты, входящие в схемы комбинированного лечения (такие как винкристин, метотрексат, цитарабин, даунорубицин, доксорубицин) ввиду токсичности или по каким-либо иным причинам, связанным с особенностями пациента. Лечение должен осуществлять врач, имеющий

Старая редакция	Новая редакция
опыт проведения химиотерапии и обладающий знаниями об эффектах и рисках, связанных с применяемыми схемами терапии.	опыт проведения химиотерапии и обладающий знаниями об эффектах и рисках, связанных с применяемыми схемами терапии.
При подборе индивидуальной дозы следует руководствоваться данными медицинской литературы.	При подборе индивидуальной дозы следует руководствоваться данными медицинской литературы.
Если врачом не назначено по-другому, следует соблюдать следующие схемы и режимы дозирования препарата Онкаспар.	Если врачом не назначено по-другому, следует соблюдать следующие схемы и режимы дозирования препарата Онкаспар.
Рекомендуемая доза составляет 2500 МЕ (около 3,3 мл препарата)/м^2 поверхности тела каждые 14 дней.	Рекомендуемая доза составляет 2500 МЕ (около 3,3 мл препарата)/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 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 (0,11 мл препарата)/кг массы тела.	Детям с поверхностью тела менее 0,6 м^2 вводят 82,5 МЕ (0,11 мл препарата)/кг массы тела.
По достижении ремиссии должна быть назначена поддерживающая терапия, при этом следует рассмотреть вопрос использования в поддерживающей терапии препарата Онкаспар.	По достижении ремиссии должна быть назначена поддерживающая терапия, при этом следует рассмотреть вопрос использования в поддерживающей терапии препарата Онкаспар.
Онкаспар применяют внутривенно или внутримышечно.	Онкаспар применяют внутривенно или внутримышечно.
Предпочтительнее внутримышечное введение ввиду снижения риска гепатотоксичности, коагулопатий, желудочно-кишечных и почечных расстройств по сравнению с внутривенным введением.	Предпочтительнее внутримышечное введение ввиду снижения риска гепатотоксичности, коагулопатий, нарушений со стороны пищеварительной системы и почек, 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 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 одномо-	При внутримышечном назначении одномо-

Старая редакция	Новая редакция
ментно вводимый объем препарата 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!	ментно вводимый объем препарата 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 Препарат содержит чужеродный для организма белок и может вызывать иммунологические реакции. Кроме того, применение аспарагиназы может приводить к нарушениям в органах и системах организма, в которых осуществляется интенсивный синтез белков (особенно в печени и поджелудочной железе). Поскольку Онкаспар обычно используется в комбинации с другими лекарственными средствами, часто бывает трудно определить причинно-следственную связь между применением препарата и той или иной побочной реакцией. Побочные эффекты пэгаспаргазы в значительной степени коррелируют с побочными эффектами аспарагиназы. В связи с этим по соображениям безопасности в число приводимых ниже побочных эффектов включены эффекты, не наблюдавшиеся до настоящего времени при применении препарата Онкаспар, но имевшие место при использовании аспарагиназы. Для обозначения частоты возникновения приводимых далее побочных эффектов использу-	**Побочное действие** Препарат содержит чужеродный для организма белок и может вызывать иммунологические реакции. Кроме того, применение аспарагиназы может приводить к нарушениям в органах и системах организма, в которых осуществляется интенсивный синтез белков (особенно в печени и поджелудочной железе). Поскольку Онкаспар обычно используется в комбинации с другими лекарственными средствами, часто бывает трудно определить причинно-следственную связь между применением препарата и той или иной побочной реакцией. Побочные эффекты пэгаспаргазы в значительной степени коррелируют с побочными эффектами аспарагиназы. В связи с этим по соображениям безопасности в число приводимых ниже побочных эффектов включены эффекты, не наблюдавшиеся до настоящего времени при применении препарата Онкаспар, но имевшие место при использовании аспарагиназы. Для обозначения частоты возникновения приводимых далее побочных эффектов использу-

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>ются следующие градации: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10) нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота не может быть оценена (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).</td><td>ются следующие градации: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10) нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота не может быть оценена (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).</td></tr>
<tr><td><table>
<tr><th>Тип реакций</th><th>Побочные реакции и частота их проявления</th></tr>
<tr><td>Изменение лабораторных показателей</td><td><u>Часто:</u> повышение концентрации амилазы в крови</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем, системы гемостаза</td><td><u>Часто:</u> миелосупрессия всех трех ростков гемопоэза от легкой до средней степени тяжести; нарушения свертываемости крови вследствие изменений в процессах синтеза белков; кровотечения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС синдром), тромбозы. Приблизительно половина случаев серьезных кровотечений и тромбозов наблюдается в сосудах головного мозга и может приводить к развитию таких нарушений, как инсульт, судороги, головная боль, потеря сознания.
<u>Очень редко:</u> гемолитическая анемия.</td></tr>
</table></td><td><table>
<tr><th>Тип реакций</th><th>Побочные реакции и частота их проявления</th></tr>
<tr><td>Изменение лабораторных показателей</td><td><u>Часто:</u> повышение концентрации амилазы в крови</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем, системы гемостаза</td><td><u>Часто:</u> миелосупрессия всех трех ростков гемопоэза от легкой до средней степени тяжести; нарушения свертываемости крови вследствие изменений в процессах синтеза белков; кровотечения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС синдром), тромбозы. Приблизительно половина случаев серьезных кровотечений и тромбозов наблюдается в сосудах головного мозга и может приводить к развитию таких нарушений, как инсульт, судороги, головная боль, потеря сознания.
<u>Очень редко:</u> гемолитическая анемия.</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Старая редакция		Новая редакция	
Со стороны нервной системы	Часто: нарушения функций центральной нервной системы: возбуждение, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, сонливость (нарушения сознания средней тяжести); нарушения показателей электроэнцефалограммы (снижение активности альфа-волн, увеличение активности тета- и дельта-волн), возможно вследствие гипераммониемии. Редко: могут развиваться судороги и тяжелые нарушения сознания, включая кому; обратимый отсроченный лейкоэнцефалопатический синдром. Очень редко: тремор пальцев.	Со стороны нервной системы	Часто: нарушения функций центральной нервной системы: возбуждение, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, сонливость (нарушения сознания средней тяжести); нарушения показателей электроэнцефалограммы (снижение активности альфа-волн, увеличение активности тета- и дельта-волн), возможно вследствие гипераммониемии. Редко: могут развиваться судороги и тяжелые нарушения сознания, включая кому; синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии. Очень редко: тремор пальцев.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто: желудочно-кишечные расстройства от легкой до средней степени тяжести, такие как анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в области живота, диарея, снижение массы тела. Часто: острый панкреатит, нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, сопровождающиеся диареей. Нечасто: паротит. Редко: геморрагический или	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто: желудочно-кишечные расстройства от легкой до средней степени тяжести, такие как анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в области живота, диарея, снижение массы тела. Часто: острый панкреатит, нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, сопровождающиеся диареей. Нечасто: паротит. Редко: геморрагический или

Старая редакция		Новая редакция	
	некротический панкреатит. Очень редко: псевдоцистоз поджелудочной железы, панкреатит с летальным исходом, панкреатит с сопутствующим острым паротитом.		некротический панкреатит. Очень редко: псевдокисты поджелудочной железы, панкреатит с летальным исходом, панкреатит с сопутствующим острым паротитом.
Со стороны мочеполовой системы	Редко: острая почечная недостаточность.	Со стороны мочеполовой системы	Редко: острая почечная недостаточность.
Нарушения со стороны кожи и кожных придатков	Часто: аллергические реакции. Очень редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).	Нарушения со стороны кожи и кожных придатков	Часто: аллергические реакции. Очень редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
Нарушения со стороны эндокринной системы	Часто: нарушение эндокринной функции поджелудочной железы, сопровождающееся диабетическим кетоацидозом; гиперосмолярная гипергликемия. Очень редко: транзиторный вторичный гипотиреоз, снижение концентрации тироксинсвязывающего глобулина, гипопаратиреоз.	Нарушения со стороны эндокринной системы	Часто: нарушение эндокринной функции поджелудочной железы, сопровождающееся диабетическим кетоацидозом; гиперосмолярная гипергликемия. Очень редко: транзиторный вторичный гипотиреоз, снижение концентрации тироксинсвязывающего глобулина, гипопаратиреоз.
Нарушения метаболизма	Очень часто: изменения концентрации липидов крови (повышение или снижение концентрации холестерина, повышение концентрации триглицеридов, повышение концентрации липопротеидов	Нарушения метаболизма	Очень часто: изменения концентрации липидов крови (повышение или снижение концентрации холестерина, повышение концентрации триглицеридов, повышение концентрации липопротеидов

Старая редакция		Новая редакция	
	очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышение активности липопротеиновой липазы); в большинстве случаев данные метаболические нарушения не сопровождаются клиническими проявлениями. Дозонезависимое повышение концентрации мочевины крови, почти всегда вследствие внепочечных нарушений метаболизма. Нечасто: гиперурикемия, гипераммониемия.		очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышение активности липопротеиновой липазы); в большинстве случаев данные метаболические нарушения не сопровождаются клиническими проявлениями. Дозонезависимое повышение концентрации мочевины крови, почти всегда вследствие внепочечных нарушений метаболизма. Нечасто: гиперурикемия, гипераммониемия.
Инфекции и инвазии	Частота не может быть оценена: развитие инфекций.	Инфекции и инвазии	Частота не может быть оценена: развитие инфекций.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто: боль в месте инъекции, отек. Часто: повышение температуры тела, болевой синдром (боль в спине, суставах, в абдоминальной области). Редко: жизнеугрожающая гиперпирексия.	Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто: боль в месте инъекции, отек. Часто: повышение температуры тела, болевой синдром (боль в спине, суставах, в абдоминальной области). Редко: жизнеугрожающая гиперпирексия.
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто: аллергические реакции (местная эритема, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек, гипертермия, миалгия, диспноэ), бронхоспазм,	Нарушения со стороны иммунной системы	Часто: аллергические реакции (местная эритема, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек, гипертермия, миалгия, диспноэ), бронхоспазм,

Старая редакция		Новая редакция	
	тахикардия, снижение артериального давления, анафилактический шок.		тахикардия, снижение артериального давления, анафилактический шок.
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Очень часто: изменения активности печеночных ферментов (включая дозонезависимое повышение концентрации щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, сывороточного билирубина), жировая инфильтрация печени, гипоальбуминемия, которая может привести к развитию комплекса симптомов включая отеки. Редко: холестаз, желтуха, некроз клеток печени и печеночная недостаточность с потенциально возможным летальным исходом.	Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Очень часто: изменения активности печеночных ферментов (включая дозонезависимое повышение активности щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, концентрации сывороточного билирубина), жировая инфильтрация печени, гипоальбуминемия, которая может привести к развитию комплекса симптомов включая отеки. Редко: холестаз, желтуха, некроз клеток печени и печеночная недостаточность с потенциально возможным летальным исходом.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Угнетение пэгаспаргазой сывороточных белков может повысить токсичность других лекарств, связывающихся с белком. Кроме того, за счет угнетения синтеза белка и репликации клеток пэгаспаргаза может влиять на действие таких препаратов, как метотрексат, фармакотерапевтический эффект которого связан с клеточной репликацией. Пэгаспаргаза может усиливать токсичность		**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Снижение пэгаспаргазой концентрации сывороточных белков может повысить токсичность других лекарств, связывающихся с сывороточным белком. Кроме того, за счет угнетения синтеза белка и репликации клеток пэгаспаргаза может влиять на действие таких препаратов, как метотрексат, фармакотерапевтический эффект которого связан с клеточной репликацией.	

Старая редакция	Новая редакция
других препаратов, влияя на функцию печени. Онкаспар может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, особенно в печени. Применение препарата может вызывать изменение концентрации факторов свертывания крови, что в свою очередь способно приводить к увеличению риска кровотечений и/или тромбозов. Поэтому необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Онкаспар совместно с лекарственными средствами, влияющими на свертываемость крови и агрегацию тромбоцитов, такими, как кумарин, гепарин, дипиридамол, ацетилсалициловая кислота нестероидные противовоспалительные препараты. Применение винкристина одновременно или непосредственно перед введением пэгаспаргазы может приводить к увеличению токсичности и повышает риск анафилактических реакций. Применение преднизолона совместно с пэгаспаргазой может повышать риск нарушений в системе свертывания крови (включая снижение концентрации фибриногена и антитромбина III в сыворотке крови). Метотрексат и цитарабин могут взаимодействовать с пэгаспаргазой различным образом: предшествующее введение этих препаратов может синергично усилить эффект пэгаспаргазы; введение метотрексата и цитарабина после пэгаспаргазы может антагонистически ослаблять ее действие. Вакцинация живыми вакцинами при ее про-	Пэгаспаргаза может усиливать токсичность других препаратов, влияя на функцию печени. Пэгаспаргаза может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, особенно в печени. Применение пэгаспаргазы может вызывать изменение концентрации факторов свертывания крови, что в свою очередь способно приводить к увеличению риска кровотечений и/или тромбозов. Поэтому необходимо проявлять осторожность при применении препарата Онкаспар совместно с лекарственными средствами, влияющими на свертываемость крови и агрегацию тромбоцитов, такими, как кумарин, гепарин, дипиридамол, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты. Применение винкристина одновременно или непосредственно перед введением пэгаспаргазы может приводить к увеличению токсичности и повышает риск анафилактических реакций. Применение преднизолона совместно с пэгаспаргазой может повышать риск нарушений в системе свертывания крови (включая снижение концентрации фибриногена и антитромбина III в сыворотке крови). Метотрексат и цитарабин могут взаимодействовать с пэгаспаргазой различным образом: предшествующее введение этих препаратов может синергично усилить эффект пэгаспаргазы; введение метотрексата и цитарабина по-

Старая редакция	Новая редакция
ведении на фоне комбинированной химиотерапии повышает риск развития серьезных инфекций, в том числе из-за влияния самого заболевания. Поэтому иммунизация живыми вакцинами должна проводиться не ранее чем через 3 месяца после завершения курса противоопухолевого лечения. В период лечения препаратом Онкаспар следует избегать употребления алкоголя.	сле пэгаспаргазы может антагонистически ослаблять ее действие. Вакцинация живыми вакцинами при ее проведении на фоне комбинированной химиотерапии повышает риск развития серьезных инфекций, в том числе из-за влияния самого заболевания. Поэтому иммунизация живыми вакцинами должна проводиться не ранее чем через 3 месяца после завершения курса противоопухолевого лечения. В период лечения препаратом Онкаспар следует избегать употребления алкоголя.
Особые указания Возможные реакции гиперчувствительности, включая жизнеугрожающие анафилактические реакции, чаще встречаются у пациентов с известной гиперчувствительностью к другим формам L-аспарагиназы. Риск развития реакций гиперчувствительности повышается по мере увеличения числа введенных доз препарата. Однако, в редких случаях аллергические реакции могут развиваться при первом введении пэгаспаргазы. Рутинным правилом должно быть обязательное 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	**Особые указания** Возможные реакции гиперчувствительности, включая жизнеугрожающие анафилактические реакции, чаще встречаются у пациентов с известной гиперчувствительностью к другим формам L-аспарагиназы. Риск развития реакций гиперчувствительности повышается по мере увеличения числа введенных доз препарата. Однако, в редких случаях аллергические реакции могут развиваться при первом введении пэгаспаргазы. Рутинным правилом должно быть обязательное 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

Старая редакция	Новая редакция
необходимые лечебные мероприятия. Пациенты должны быть проинформированы о возможных реакциях гиперчувствительности на Онкаспар, включая возможное стремительное развитие анафилактических реакций. У некоторых пациентов образование антител к пэгаспаргазе, являющейся чужеродным белком, может протекать без клинических проявлений гиперчувствительности. Тем не менее, наличие таких антител может приводить к ускоренной инактивации и ускоренной элиминации пэгаспаргазы из организма («тихая инактивация» пэгаспаргазы). Поэтому в процессе лечения рекомендуется периодически измерять концентрацию препарата в крови, например, с помощью тест-системы MAAT (medac Asparaginase Activity Test). Отрицательные результаты проведенных перед началом лечения внутрикожных тестов не исключают возможности развития анафилактических реакций. В течение 2-5 часов после введения препарата может наблюдаться повышение температуры тела, в большинстве случаев проходящее спонтанно. Часто наблюдаемая боль в суставах, спине, в области живота, обычно бывает ассоциирована с аллергическими реакциями и панкреатитом. Пэгаспаргаза может вызывать от легкой до средней степени тяжести миелосупрессию всех трех ростков гемопоэза; в целом, это не имеет какого-либо клинического значения для	необходимые лечебные мероприятия. Пациенты должны быть проинформированы о возможных реакциях гиперчувствительности на Онкаспар, включая возможное стремительное развитие анафилактических реакций. У некоторых пациентов образование антител к пэгаспаргазе, являющейся чужеродным белком, может протекать без клинических проявлений гиперчувствительности. Тем не менее, наличие таких антител может приводить к ускоренной инактивации и ускоренной элиминации пэгаспаргазы из организма («тихая инактивация» пэгаспаргазы). Поэтому в процессе лечения рекомендуется периодически измерять концентрацию препарата в крови, например, с помощью тест-системы MAAT (medac Asparaginase Activity Test). Отрицательные результаты проведенных перед началом лечения внутрикожных тестов не исключают возможности развития анафилактических реакций. В течение 2-5 часов после введения препарата может наблюдаться повышение температуры тела, в большинстве случаев проходящее спонтанно. Часто наблюдаемая боль в суставах, спине, в области живота, обычно бывает ассоциирована с аллергическими реакциями и панкреатитом. Пэгаспаргаза может вызывать от легкой до средней степени тяжести миелосупрессию всех трех ростков гемопоэза; в целом, это не имеет какого-либо клинического значения для

Старая редакция	Новая редакция
проводимого лечения. При назначении пэгаспаргазы следует учитывать повышенный риск кровотечений, особенно при комбинации с препаратами, снижающими свертываемость крови (такими как ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты). Пациенты должны быть предупреждены о недопустимости одновременного применения препаратов, также повышающих риск кровотечений. С увеличением времени после завершения лечения среди нарушений свертываемости крови начинает доминировать риск тромбозов. Следует иметь в виду, что причиной расстройств в системе свертывания крови, помимо пэгаспаргазы, может являться сопутствующее лечение другими миелосупрессивными препаратами, а также само заболевание. Повышенный риск тромбозов был описан у детей с мутациями фактора свертывания крови V, резистентностью к активированному протеину С или пониженной концентрацией протеина S, антитромбина III или протеина С в сыворотке крови, в ходе лечения аспарагиназой. У таких больных по возможности следует избегать использования центральных венозных катетеров, поскольку это может повысить имеющийся риск тромбоэмболических осложнений. При проведении индукционной терапии у больных с острым лимфобластным лейкозом центральный венозный катетер, по возможности, следует устанав-	проводимого лечения. При назначении пэгаспаргазы следует учитывать повышенный риск кровотечений, особенно при комбинации с препаратами, снижающими свертываемость крови (такими как ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты). Пациенты должны быть предупреждены о недопустимости одновременного применения препаратов, также повышающих риск кровотечений. С увеличением времени после завершения лечения среди нарушений свертываемости крови начинает доминировать риск тромбозов. Следует иметь в виду, что причиной расстройств в системе свертывания крови, помимо пэгаспаргазы, может являться сопутствующее лечение другими миелосупрессивными препаратами, а также само заболевание. Повышенный риск тромбозов был описан у детей с мутациями фактора свертывания крови V, резистентностью к активированному протеину С или пониженной концентрацией протеина S, антитромбина III или протеина С в сыворотке крови, в ходе лечения аспарагиназой. У таких больных по возможности следует избегать использования центральных венозных катетеров, поскольку это может повысить имеющийся риск тромбоэмболических осложнений. При проведении индукционной терапии у больных с острым лимфобластным лейкозом центральный венозный катетер, по возможности, следует устанав-

Старая редакция	Новая редакция
ливать после завершения лечения пэгаспаргазой. Поскольку Онкаспар воздействует на белки плазмы, необходимо осуществлять регулярный мониторинг фибриногена, протромбинового времени и парциального тромбопластинового времени.	ливать после завершения лечения пэгаспаргазой. Поскольку пэгаспаргаза воздействует на белки плазмы, необходимо осуществлять регулярный мониторинг фибриногена, протромбинового времени и парциального тромбопластинового времени.
При проведении лабораторного контроля показателей свертываемости крови возможно выявление признаков нарушений системы свертывания крови и фибринолиза, например, снижение концентрации фибриногена, факторов свертывания крови IX, XI, антитромбина III, протеина С и плазминогена, а также повышение концентрации фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фрагментов 1 и 2 протромбина, и продуктов расщепления фибриногена (D-димеров). Фибриноген можно рассматривать как показатель контроля про- и антикоагуляционной системы. При значительном снижении концентрации фибриногена или антитромбина III следует оценить необходимость проведения селективной заместительной терапии. Антитромбин III назначают в виде инфузии в дозе 100 минус текущая концентрация в сыворотке крови, измеренная в процентах, умножить на значение массы тела в кг. Фибриноген вводится в виде свежезамороженной плазмы в дозе 10-15 мл/кг массы тела.	При проведении лабораторного контроля показателей свертываемости крови возможно выявление признаков нарушений системы свертывания крови и фибринолиза, например, снижение концентрации фибриногена, факторов свертывания крови IX, XI, антитромбина III, протеина С и плазминогена, а также повышение концентрации фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фрагментов 1 и 2 протромбина, и продуктов расщепления фибриногена (D-димеров). Фибриноген можно рассматривать как показатель контроля про- и антикоагуляционной системы. При значительном снижении концентрации фибриногена или антитромбина III следует оценить необходимость проведения селективной заместительной терапии. Антитромбин III назначают в виде инфузии в дозе 100 минус текущая концентрация в сыворотке крови, измеренная в процентах, умножить на значение массы тела в кг. Фибриноген вводится в виде свежезамороженной плазмы в дозе 10-15 мл/кг массы тела.
Тромбоцитопения и сепсис увеличивают риск кровотечения.	Тромбоцитопения и сепсис увеличивают риск кровотечения.
При проведении комбинированной терапии с применением препарата Онкаспар необходимо	При проведении комбинированной терапии с применением препарата Онкаспар необходи-

Старая редакция	Новая редакция
учитывать риск гепатотоксичности. В комбинации с гепатотоксическими препаратами Онкаспар следует применять с осторожностью, при этом необходимо тщательно контролировать функцию печени. Особую осторожность необходимо проявлять при назначении препарата пациентам с нарушением функции печени в анамнезе. Нарушение синтеза белков может приводить к снижению концентрации сывоторочных протеинов. У большинства больных в ходе лечения наблюдается развитие дозонезависимого снижения концентрации сывороточного альбумина. Наиболее часто нарушения затрагивают α_2 и β фракции альбумина, тогда как фракция α_1 остается неизменной. Поскольку концентрация сывороточного альбумина имеет существенное значение для связывания и транспорта некоторых лекарственных средств, необходим контроль сывороточного альбумина, особенно при проведении комбинированной химиотерапии. Как результат гипоальбуминемии могут развиваться отеки. В связи с наличием отдельных сообщений об образовании псевдоцист поджелудочной железы (в течение времени до 4 месяцев после окончания лечения), пациентам необходимо проводить соответствующие обследования (например, УЗИ) в течение 4 месяцев после последнего введения пэгаспаргазы. Поскольку точный патогенез образования псевдоцист не известен, в таких случаях может быть рекомен-	мо учитывать риск гепатотоксичности. В комбинации с гепатотоксическими препаратами Онкаспар следует применять с осторожностью, при этом необходимо тщательно контролировать функцию печени. Особую осторожность необходимо проявлять при назначении препарата пациентам с нарушением функции печени в анамнезе. Нарушение синтеза белков может приводить к снижению концентрации сывоторочных белков. У большинства больных в ходе лечения наблюдается развитие дозонезависимого снижения концентрации сывороточного альбумина. Наиболее часто нарушения затрагивают α_2 и β фракции альбумина, тогда как фракция α_1 остается неизменной. Поскольку концентрация сывороточного альбумина имеет существенное значение для связывания и транспорта некоторых лекарственных средств, необходим контроль сывороточного альбумина, особенно при проведении комбинированной химиотерапии. Как результат гипоальбуминемии могут развиваться отеки. В связи с наличием отдельных сообщений об образовании псевдокист поджелудочной железы (в течение времени до 4 месяцев после окончания лечения), пациентам необходимо проводить соответствующие обследования (например, УЗИ) в течение 4 месяцев после последнего введения пэгаспаргазы. Поскольку точный патогенез образования псевдокист не известен, в таких случаях может быть рекомен-

Старая редакция	Новая редакция
довано только поддерживающее лечение. В случае значительных изменений концентрации сывороточных липидов, которые могут быть связаны в том числе с одновременным назначением глюкокортикостероидов (например, концентрация триглицеридов более 2000 мг/100 мл), рекомендовано тщательное клиническое наблюдение и проведение стандартных лечебных мероприятий ввиду повышенного риска развития панкреатита. Для раннего выявления панкреатита необходимо регулярно определять концентрацию амилазы в крови, которая может повышаться во время проведения терапии пэгаспаргазой и после ее завершения. При появлении признаков развития панкреатита, включая повышение концентрации амилазы, лечение препаратом Онкаспар необходимо отменить. При проведении терапии препаратами аспарагиназы возможно развитие паротита, не связанного с панкреатитом, симптомы которого разрешаются в течение нескольких дней после прекращения введения препарата аспарагиназы. Нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы может приводить к диарее. Часто наблюдаемые изменения эндокринной функции поджелудочной железы проявляются в основном в виде нарушений метаболизма глюкозы. При этом могут развиваться как диабетический кетоацидоз, так и гиперосмолярная гипергликемия, которые обычно поддаются лечению препаратами инсулина. Возможными при-	довано только поддерживающее лечение. В случае значительных изменений концентрации сывороточных липидов, которые могут быть связаны в том числе с одновременным назначением глюкокортикостероидов (например, концентрация триглицеридов более 2000 мг/100 мл), рекомендовано тщательное клиническое наблюдение и проведение стандартных лечебных мероприятий ввиду повышенного риска развития панкреатита. Для раннего выявления панкреатита необходимо регулярно определять концентрацию амилазы в крови, которая может повышаться во время проведения терапии пэгаспаргазой и после ее завершения. При появлении признаков развития панкреатита, включая повышение концентрации амилазы, лечение препаратом Онкаспар необходимо отменить. При проведении терапии препаратами аспарагиназы возможно развитие паротита, не связанного с панкреатитом, симптомы которого разрешаются в течение нескольких дней после прекращения введения препарата аспарагиназы. Нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы может приводить к диарее. Часто наблюдаемые изменения эндокринной функции поджелудочной железы проявляются в основном в виде нарушений метаболизма глюкозы. При этом могут развиваться как диабетический кетоацидоз, так и гиперосмолярная гипергликемия, которые обычно поддаются лечению препаратами инсулина. Возможными при-

Старая редакция	Новая редакция
чинами нарушений метаболизма глюкозы являются, с одной стороны, снижение выработки инсулина вследствие нарушения белкового синтеза под влиянием пэгаспаргазы, с другой стороны - нарушение секреции инсулина или снижение количества инсулиновых рецепторов. В связи с этим при лечении пэгаспаргазой следует проводить регулярный контроль глюкозы в крови и моче. К факторам риска развития гипергликемии относятся возраст старше 10 лет, избыточная масса тела, синдром Дауна. Для оценки терапевтического эффекта следует постоянно контролировать параметры периферической крови (с подсчетом форменных элементов) и функцию костного мозга. При проведении комбинированной терапии с применением препарата Онкаспар необходимо учитывать риск токсичности со стороны центральной нервной системы. В редких случаях возможно развитие обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома. Симптомы лейкоэнцефалопатического синдрома главным образом проявляются в виде повышения артериального давления, судорог, головной боли, изменения психического состояния и острого нарушении зрения (преимущественно корковая слепота или трактусовая гемианопия). Лечение лейкоэнцефалопатического синдрома проводят симптоматически. Первоочередными мероприятиями в этих случаях являются антигипертензивная	чинами нарушений метаболизма глюкозы являются, с одной стороны, снижение выработки инсулина вследствие нарушения белкового синтеза под влиянием пэгаспаргазы, с другой стороны - нарушение секреции инсулина или снижение количества инсулиновых рецепторов. В связи с этим при лечении пэгаспаргазой следует проводить регулярный контроль глюкозы в крови и моче. К факторам риска развития гипергликемии относятся возраст старше 10 лет, избыточная масса тела, синдром Дауна. Для оценки терапевтического эффекта следует постоянно контролировать параметры периферической крови (с подсчетом форменных элементов) и функцию костного мозга. При проведении комбинированной терапии с применением препарата Онкаспар необходимо учитывать риск токсичности со стороны центральной нервной системы. В редких случаях возможно развитие синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии. Симптомы этого синдрома главным образом проявляются в виде повышения артериального давления, судорог, головной боли, изменения психического состояния и острого нарушении зрения (преимущественно корковая слепота или трактусовая гемианопия). Лечение синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии проводят симптоматически. Первоочередными мероприятиями в этих случаях являются антигипертензивная терапия и ку-

Старая редакция	Новая редакция
терапия и купирование судорог с помощью противоэпилептических препаратов. Также рекомендуется снижение дозы либо прерывание иммуносупрессивной лекарственной терапии. В ходе лабораторных исследований в первые дни после начала терапии часто выявляются снижение (часто значительное) числа циркулирующих в крови опухолевых клеток (лимфобластов), концентрация лейкоцитов может быть от нормальной до значительно сниженной. При этом может существенно повышаться концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови, что сопровождается риском развития уремической нефропатии. При назначении пэгаспаргазы следует учитывать способность пэгаспаргазы оказывать иммуносупрессивное действие, что может повысить риск развития инфекций. Во время лечения Онкаспаром пациентам следует применять надежные методы контрацепции. При обращении с препаратом Онкаспар необходимо проявлять осторожность, избегая его контакта с кожей и слизистыми оболочками, особенно попадания его в глаза и вдыхания паров, так как препарат может вызывать раздражение в месте контакта. При случайном контакте препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание места контакта большим количеством воды в течение не менее 15 мин.	пирование судорог с помощью противоэпилептических препаратов. Также рекомендуется снижение дозы либо прерывание иммуносупрессивной лекарственной терапии. В ходе лабораторных исследований в первые дни после начала терапии часто выявляются снижение (часто значительное) числа циркулирующих в крови опухолевых клеток (лимфобластов), концентрация лейкоцитов может быть от нормальной до значительно сниженной. При этом может существенно повышаться концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови, что сопровождается риском развития уремической нефропатии. При назначении Онкаспара следует учитывать способность пэгаспаргазы оказывать иммуносупрессивное действие, что может повысить риск развития инфекций. Во время лечения Онкаспаром пациентам следует применять надежные методы контрацепции. При обращении с препаратом Онкаспар необходимо проявлять осторожность, избегая его контакта с кожей и слизистыми оболочками, особенно попадания его в глаза и вдыхания паров, так как препарат может вызывать раздражение в месте контакта. При случайном контакте препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание места контакта большим количеством воды в течение не менее 15 мин. После проведения лечения неиспользованный

Старая редакция	Новая редакция
После проведения лечения неиспользованный препарат, а также использованные материалы должны быть утилизированы в соответствии с правилами, принятыми в лечебном учреждении.	препарат, а также использованные материалы должны быть утилизированы в соответствии с правилами, принятыми в лечебном учреждении.

Представитель фирмы А.В. Бойченко

