ЛП-№(000545)-(РГ-RU) от 21.08.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

Рекомендуемая премедикация
В качестве премедикации пациентам за 30–60 минут до введения Онкаспара назначается парацетамол, блокатор Н-1 гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин) и блокатор Н-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) ≥ 0,6 м^2 и в возрасте от 18 ≤ 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) ≥ 0,6 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 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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, даунорубицин, 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 вено окклюзионная 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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 лимфобластов 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 развиться мочекислая 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 развиться 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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 Р450.

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, даунорубицин, 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 контацептивами 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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 препрат 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/м^2 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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 аспартатаминотрансферазы, 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 аспартатаминотрансферазы, 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 (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥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 лейкэнцефалопатии 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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 непэгилированной 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 Байконыр, 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

+(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/м^2 ППТ) внутримышечно — одну дозу в течение фазы индукции и две дозы в течение фазы отсроченной интенсификации лечения. Снижение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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/м^2 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/м^2 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 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/м^2 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/м^2 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

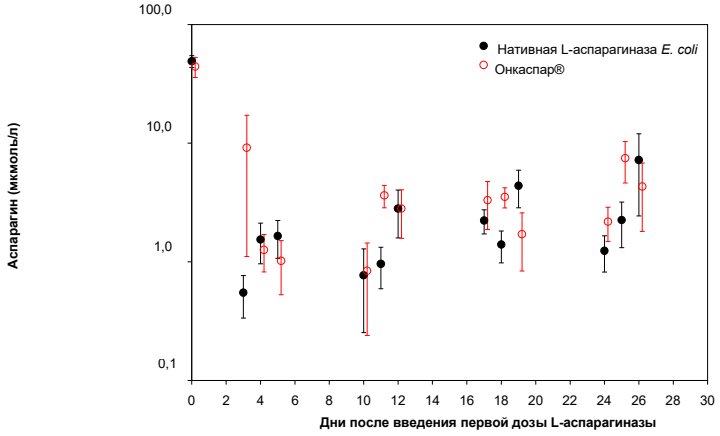
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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 (±стандартная ошибка) концентрация аспарагина в сыворотке крови в течение фазы индукции в исследовании CCG-1962



Примечание. Препарат Онкаспар применялся в дозе 2500 МЕ/м^2 ППТ внутримышечно на 3-й день 4-недельной фазы индукции. Нативная L-аспарагиназа *E. coli* применялась в дозе 6000 МЕ/м^2 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 ± день и до 1,5 мкмоль/л на 25-й ± 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 *E. coli*
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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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 ≥ 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 назначенолечение 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 % лейкемических 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 DFCI 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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/м^2 ППТ внутривенно. Остальные пациенты получали препарат в дозе 2000 или 2500 МЕ/м^2 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/м^2, а клиренс — 0,169 л/м^2 в день.

В исследовании AALL07P4 показатели фармакокинетики (ФК) после однократного внутривенного введения препарата в дозе 2500 МЕ/м^2 в течение фазы индукции были расчитаны 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/м^2 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/м^2 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)†

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

AUC_{0-t} (мМЕ/день/мл)*	14810 (3555)
$AUC_{0-\infty}$ (мМЕ/день/мл)‡	16570 (4810)
$t_{1/2}$ (дни)‡	5.33 (2.33)
CL (л/день)‡	0.2152 (0.1214)
Vss (л)‡	1.95 (1.13)

* N=47 пациентов с поддающимися оценке данными.
† Медиана (10-й, 90-й процентили).
‡ N= 46 пациентов с поддающимися оценке данными.

В исследовании DFCI 11-001 оценка активности аспарагиназы поводилась после однократного внутривенного введения препарата Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м^2 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 ≥ 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/м^2 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/м^2 ППТ или нативной L-аспарагиназы *E. coli* (25 000 МЕ/м^2 ППТ) или *Erwinia* (25 000 МЕ/м^2 ППТ). Период полувыведения препарата Онкаспар из плазмы крови (5,7 дня) был значимо больше, чем периоды полувыведения нативной L-аспарагиназы *E. coli* (1,3 дня) или *Erwinia* (0,65 дня) из плазмы крови. Уровень немедленной гибели лейкемических 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/м^2 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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 трансаминазы 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2025 № 20464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0096)

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/