Краткая справочная информация по безопасности – пэгаспаргаза. MU-37381

**Состав\*.** Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий. Каждый флакон содержит 3750 МЕ пэгаспаргазы. После восстановления 1 мл раствора содержит 750 МЕ пэгаспаргазы. **Показания \*.** 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. **Режим дозирования и способ применения\*.** Назначение и введение Онкаспара должно проводиться врачом или медицинским работником, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов. Его следует вводить только в условиях стационара, где есть соответствующее реанимационное оборудование. Обычно Онкаспар используют в составе комбинированной терапии с другими противоопухолевыми препаратами. *Рекомендуемая премедикация:* За 30-60 минут до введения Онкаспара назначается парацетамол, блокатор H-1 гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин) и блокатор H-2 гистаминовых рецепторов (например, фамотидин), чтобы снизить риск и тяжесть реакций, связанных как с инфузией, так и с гиперчувствительностью. *Дети и взрослые до 21 года включительно:* Рекомендуемая доза для пациентов с площадью поверхности тела (ППТ) >0,6 м2 составляет 2500 МЕ (эквивалентно 3,3 мл препарата) на 1 м2 ППТ каждые 14 дней. Детям с ППТ <0,6 м² вводят 82,5 МЕ (0,1 мл препарата) на 1 кг массы тела каждые 14 дней. *Взрослые старше 21 года:* Если не указано иное, рекомендуемая доза 2000 МЕ (эквивалентно 2,67 мл препарата) на 1 м2 площади поверхности тела каждые 14 дней. Онкаспар применяют внутримышечно (в/м) или с помощью внутривенных (в/в) инфузий. Для небольших объемов предпочтителен в/м путь введения. При в/м назначении одномоментно вводимый объем не должен превышать 2 мл у детей и 3 мл у взрослых. При необходимости введения большего объема его следует ввести посредством нескольких инъекций в разные места. При в/в инфузии Онкаспар должен вводиться в течение 1-2 часов в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Не следует вводить другие препараты одновременно по одной и той же системе для в/в инфузий, что и Онкаспар. **Противопоказания**\*. Гиперчувствительность к пэгаспаргазе или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе Перечень вспомогательных веществ. Тяжелая печеночная недостаточность (концентрация билирубина в сыворотке крови, превышающая более чем в 3 раза верхнюю границу нормы (ВГН); активность трансаминаз, превышающая более чем в 10 раз ВГН). Тяжелые тромбозы, связанные с терапией L-аспарагиназой в анамнезе. Наличие в анамнезе панкреатита, включая панкреатит, связанный с предыдущей терапией L-аспарагиназой (см. Особые указания). Тяжелые геморрагические осложнения, связанные с терапией L-аспарагиназой в анамнезе (см. Особые указания). **Особые указания**\*. *Антитела к аспарагиназе:* В связи с потенциальной нейтрализующей активностью антител к аспарагиназе их выработка может сопровождаться снижением активности аспарагиназы. *Гиперчувствительность:* Реакции гиперчувствительности, включая опасную для жизни анафилаксию, в том числе у пациентов с повышенной чувствительностью к препаратам аспарагиназы, получаемой из E. coli. За 30-60 минут до введения Онкаспара пациентам должна быть проведена премедикация. Другие реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, отек губ или глаз, эритему, снижение артериального давления, бронхоспазм, одышку, зуд и сыпь. У пациентов с серьезными реакциями гиперчувствительности введение Онкаспара должно быть прекращено. *Влияние на поджелудочную железу:* Наблюдалось развитие панкреатита, включая геморрагический и некротизирующий с летальным исходом. Пациенты должны быть информированы о признаках и симптомах панкреатита, которые могут привести к летальному исходу при отсутствии лечения. При подозрении на панкреатит терапия Онкаспаром должна быть прекращена; при подтверждении диагноза панкреатита терапию Онкаспаром возобновлять не следует. *Коагулопатия:* Возможно развитие тяжелых тромбозов, в том числе тромбоз сагиттального синуса. У пациентов с тяжелыми тромбозами введение Онкаспара следует прекратить.Показатели коагуляции следует контролировать перед началом терапии и периодически во время и после лечения. *Остеонекроз:* При совместном применении с глюкокортикостероидами остеонекроз (аваскулярный некроз) является возможным осложнением гиперкоагуляции, которое отмечается у детей и подростков, чаще у девочек. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами детского и подросткового возраста. Клиническое суждение лечащего врача должно определять план терапии каждого пациента на основе индивидуальной оценки пользы/риска. *Влияние на печень:* Комбинированная терапия Онкаспаром с другими гепатотоксичными препаратами может оказывать тяжелое токсическое действие на печень. Необходимо соблюдать осторожность при назначении Онкаспара в сочетании с гепатотоксичными препаратами, особенно при наличии нарушений функции печени. У пациента должны контролироваться изменения показателей функции печени. *Влияние на центральную нервную систему (ЦНС):* Комбинированная терапия с Онкаспаром может отказывать токсическое действие на ЦНС. Сообщалось о случаях энцефалопатии, включая синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Онкаспар может вызывать признаки и симптомы со стороны ЦНС, такие как сонливость, спутанность сознания, судороги. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением для выявления этих симптомов, при применении в комбинации с нейротоксичными препаратами, например винкристин, метотрексат. *Миелосупрессия:* Пэгаспаргаза может вызывать миелосупрессию, прямо или косвенно. Таким образом, применение Онкаспара может приводить к увеличению риска инфекций. *Гипераммониемия:* Внутривенное введение аспарагиназы может приводить к резкому повышению концентрации аммония в сыворотке. Симптомы гипераммониемии часто носят преходящий характер и могут включать тошноту, рвоту, головную боль, головокружение и сыпь. В тяжелых случаях может развиваться энцефалопатия с нарушением функции печени или без нее, особенно у пожилых людей, что может угрожать жизни или приводить к летальному исходу. При наличии симптомов гипераммониемии следует тщательно контролировать концентрацию аммония. *Контрацепция:* Во время лечения Онкаспаром и в течение по меньшей мере 6 месяцев после его прекращения следует применять надежные методы контрацепции (непероральной). *Содержание натрия:* содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т. е. по сути не содержит натрия. **Взаимодействие** \*. *С осторожностью*: Снижение пэгаспаргазой концентрации белков в сыворотке крови может повысить токсичность других лекарств, связанных с белками в сыворотке крови. Метотрексат и цитарабин могут по-разному взаимодействовать с Онкаспаром: их предшествующее применение может синергетически усиливать действие пэгаспаргазы. 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 взаимодействуют с Р450. Применение Онкаспара может сопровождаться колебаниями концентраций факторов свертывания. Это может способствовать кровотечениям и/или тромбозам. Поэтому необходима осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов, таких как кумарин, гепарин, дипиридамол, ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты, или при одновременной химиотерапии по схеме, включающей метотрексат, даунорубицин, глюкокортикоиды. 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. Применение винкристина непосредственно до или во время лечения пэгаспаргазой может увеличивать токсичность пэгаспаргазы. Винкристин следует вводить не менее чем за 12 часов до Онкаспара. Одновременная вакцинация живыми вакцинами может увеличивать риск тяжелых инфекций, связанных с иммуносупрессивным действием пэгаспаргазы, особенностями основного заболевания и комбинированной химиотерапией. Поэтому вакцинация живыми вакцинами разрешается не ранее чем через 3 месяца после прекращения полного лечения лейкоза. *Не рекомендуется*: Нельзя исключить косвенное взаимодействие между пэгаспаргазой и пероральными контрацептивами: из-за гепатотоксичности пэгаспаргаза может нарушать печеночный клиренс пероральных контрацептивов. Поэтому одновременное применение Онкаспара с пероральными контрацептивами не рекомендуется. Женщины, способные к деторождению, должны применять другие методы контрацепции. **Фертильность\*. Беременность\*.** Противопоказано. **Лактация\*.** Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения Онкаспаром и может быть возобновлено только после прекращения применения препарата. **Контрацепция\*.** Пациенты мужского и женского пола должны применять эффективные противозачаточные средства во время лечения и в течение по меньшей мере 6 месяцев после прекращения лечения Онкаспаром. Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежные методы контрацепции, кроме приема пероральных противозачаточных средств. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами\*.** Наблюдались сонливость, спутанность сознания, головокружение, обморок, судороги. **Нежелательные реакции \*.** *Очень часто:* фебрильнаянейтропения, реакции гиперчувствительности, крапивница, анафилактическая реакция, панкреатит, диарея, боль в животе, тошнота, снижение аппетита, гипергликемия, эмболия, сыпь, 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. *Часто:* инфекции, сепсис, анемия, коагулопатия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, судороги, периферическая моторная нейропатия, обморок, тромбоз, гипоксия, рвота, стоматит, асцит, гепатотоксичность, стеатоз печени, боли в конечностях, удлинение протромбинового времени, повышение международного нормализованного отношения, гипокалиемия, повышение концентрации холестерина в крови, гипофибриногенемия, повышение концентрации гамма-глутамил трансферазы. *Редко:* синдром задней обратимой лейкэнцефалопатии, геморрагический панкреатит, некротизирующий панкреатит, некроз клеток печени, желтуха, холестаз, печеночная недостаточность. *Частота неизвестна:* недостаточность костного мозга, анафилактический шок, диабетический кетоацидоз, гипогликемия, спутанность сознания, сонливость, тремор, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз верхнего сагиттального синуса, псевдокисты поджелудочной железы, паротит, токсический эпидермальный некролиз, остеонекроз, острая почечная недостаточность, повышение температуры тела, повышение концентрации мочевины в крови, выработка антител к пэгаспаргазе, снижение количества нейтрофилов, снижение количества тромбоцитов, гипераммониемия. **Передозировка\*. Фармакологические** **свойства**\*.L-аспарагиназа – фермент, расщепляющий аминокислоту L-аспарагин на аспарагиновую кислоту и аммоний. 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. **Перечень вспомогательных веществ\*. Форма выпуска**\*. Количество препарата в упаковке: 1 флакон. АО «Сервье». 125196, Российская Федерация, г. Москва, ул. Лесная, д.7. тел. +7(495) 937 07 00. Регистрационное удостоверение: ЛП-№(000545)-(РГ-RU).

**\* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата**