

БЕКИТЕМ

Кыргыз Республикасынын
Саламаттык сактоо министрлигинин
алдындагы Дары каражаттары жана
медициналык буюмдар департаментинин
директорунун орун басары

Абдиев М.К.

«18» май

2023-ж.

ДАРЫ ПРЕПАРАТЫНЫН ЖАЛПЫ МУНОЗДОМОСУ

▼ Бул дары препараты кошумча мониторингден өтүүсү керек. Бул коопсуздук боюнча жаңы маалыматты тез арада аныктаганга уруксат берет. Саламаттык сактоо системасынын кызматкерлерине сураныч менен кайрылабыз. бардык шектүү жагымсыз реакциялар тууралуу маалымдап туруулары керек. Жагымсыз реакциялар тууралуу маалыматтын тартиби 4.8. бөлүмдө берилген.

1. ДАРЫ ПРЕПАРАТЫНЫН АТАЛЫШЫ

Онкаспар, 750 ЭББ/мл, булчунга куюу жана инфузия үчүн эритмени даярдоого арналган лиофилизат

2. САПАТТЫК ЖАНА САНДЫК КУРАМЫ

Таасир берүүчү зат: пэгаспаргаза*

Ар бир флакон төмөнкү 3750 ЭБ** пэгаспаргазаны камтыйт.

Калыбына келтиргенден кийин 1 мл эритмеде 750 ЭБ пэгаспаргазаны камтыйт.

* Пэгаспаргаза нативдик L-аспарагиназанын коваленттик конъюгаты болуп саналат. *Escherichia coli* микроорганизм, монометоксиполиэтиленгликоль менен синтезделген.

**Бир ЭБ рН 7,3 жана 37 °С аба табындагы минутасына 1 мкмоль аммоний бөлүп чыгаруу үчүн керектүү ферменттин көлөмү эсептелет.

Дары препаратынын активдүүлүгүн жана эффективдүүлүгүн ошол эле фармадарылык топко кирген башка пэгилирленген же пэгилирленген эмес препараттар менен салыштырууга болбойт (толук маалымат алуу үчүн 5.1 бөлүмүн караңыз).

Көмөкчү заттардын толук тизмеси 6.1 бөлүмдө келтирилген.

3. ДАРЫНЫН ТҮРҮ

Булчунга куюу жана инфузия үчүн эритмени даярдоого арналган лиофилизат. Ак же дээрлик ак түстөгү көпшөк масса.

Калыбына келтирилгенден кийин: тунук, түссүз эритме, көрүнүктүү бөлүкчөлөрү жок.

4. КЛИНИКАЛЫК МААЛЫМАТТАР

4.1. Колдонууга көрсөтмөлөр

Онкаспар чоңдорго жана 18 жашка чейинки төрөлгөн балдарга курч лимфобластикалык лейкозду (КЛЛ) башка шишикке каршы дарылар менен айкалыштырууда колдонуу үчүн көрсөтүлгөн.

4.2. Дозалоо режими жана колдонуу ыкмасы

Онкаспар препаратын дайындоо жана куюу шишикке каршы дарыларды колдонууда тажрыйбалуу дарыгер же медициналык кызматкер жүргүзүшү керек. Ал тиешелүү реанимация жабдуулары бар ооруканада гана жүргүзүлүшү керек. Препаратты кабыл алуу учурунда ар кандай жагымсыз реакциялардын өнүгүшү үчүн бейтапты кылдаттык менен көзөмөлдөө керек. (4.4. бөлүмдү караңыз).

Дозалоо режими

Онкаспар препараты, адатта, башка шишикке каршы препарат менен айкалыштырылган химиотерапиянын бир бөлүгү катары белгиленген (4.5. бөлүмдү караңыз).

18 ден ≤ 21 жашка чейинки чоң бейтаптар

Дене бетинин аянты (ДБА) $\geq 0.6 \text{ м}^2$ болгон бейтаптар жана 18 \leq 21 жаштагы чоң бейтаптар үчүн сунушталган доза 2500 ЭБ пэгаспаргазаны түзөт (Онкаспар препаратынын 3,3 мл не эквиваленттүү) / м^2 ар бир 14 күн сайын дене аянтынын үстүнкү катмарын билдирет.

> 21 жаш курактагы чоң бейтаптар

Эгерде башкасы көрсөтүлбөсө, 21 жаштан ашкан бойго жеткен бейтаптар үчүн сунушталган дозасы 2000 ЭБ пэгаспаргаза болуп саналат (Онкаспар препаратынын 2,67 мл эквиваленттүү) / м^2 ар бир 14 күн сайын дене аянтынын үстүнкү катмарын билдирет.

Дарылоо пэгаспаргазаны кийинки киргизүүгө чейин аныкталган кан сары суусунун аспарагиназа активдүүлүгү менен көзөмөлдөнүшү мүмкүн. Аспарагиназа активдүүлүгү максаттуу мааниге жетпесе, башка аспарагиназа препаратына өтүү каралышы мүмкүн (4.4. бөлүмүн караңыз).

Бейтаптардын өзгөчө тобу

Бөйрөк функциясы бузулган бейтаптар

Пэгаспаргаза жогорку молекулалык протейн болгондуктан, бөйрөктөр аркылуу бөлүнүп чыкпайт, ошондуктан бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда дозасын тууралоонун кереги жок.

Боордун функциясы бузулган бейтаптар

Боордун функциясы бузулган бейтаптарда дозаны тууралоо талап кылынбайт.

Улгайган бейтаптар

65 жаштан ашкан бейтаптарга препаратты колдонуу боюнча маалыматтар чектелген.

Балдар

Туулгандан 18 жашка чейинки балдар

Дене бетинин аянты (ДБА) $\geq 0.6 \text{ м}^2$ болгон бейтаптар үчүн сунушталган доза 2500 ЭБ пэгаспаргазаны түзөт (Онкаспар препаратына 3,3 мл эквиваленттүү) / м^2 ар бир 14 күн сайын дене аянтынын үстүнкү катмарын билдирет.

Дене бетинин аянты $< 0.6 \text{ м}^2$ болгон балдарга 82,5 ЭБ пэгаспаргазанын дозасында куюу керек (Онкаспар препараты 0,1 мл эквиваленттүү) / кг ар бир 14 күн сайын дене аянтынын үстүнкү катмарын билдирет.

Колдонуу ыкмасы

Препаратты колдонуудан мурун же аны колдонууда алдын алуу сактык чаралары

Цитотоксикалык дарылар менен иштөө боюнча маалымат алуу 6.6. бөлүмдө берилген.

Онкаспар препараты булчунга (б/га) же кан тамырга (кт/га) инфузиялардын жардамы менен куюга болот.

Көп эмес көлөмдө куюу үчүн, артыкчылыктуу жолу булчун ичине киргизүү. Булчунга киргизүүдө Онкаспардын бир убакта кабыл алынган көлөмү балдарда жана өспүрүмдөрдө 2 мл ден, чоңдордо 3 мл ден ашпоого тийиш. Препаратты көбүрөөк көлөмдө киргизүү зарыл болсо, аны ар кайсы жерлерде бир нече инъекциялар аркылуу киргизүү керек.

Онкаспар препаратын кан тамырга инфузия кылуу 1-2 саат бою 100 мл 0,9% натрий хлорид эритмеси же 5% декстроза (глюкоза) эритмесинде тамчылатып куюу керек.

Суюлтулган эритмени колдонуудагы инфузияга же 0,9% натрий хлорид эритмеси же 5% декстроза (глюкоза) эритмеси менен кошууга болот. Онкаспар препараты сыяктуу тамырга куюу үчүн бир эле системага башка дарыларды бир эле учурда киргизүүгө болбойт.

Бул препаратты калыбына келтирүү жана суюлтуу боюнча көрсөтмөлөр 6.6 бөлүмүндө келтирилген.

4.3. Каршы көрсөтмөлөр

Пэгаспаргазага же 6.1 бөлүмүндө саналган кандайдыр бир көмөкчү заттарга жогорку сезгичтик. Оор боор алсыздыгы (кан сары суусунда билирубиндин концентрациясы нормадан 3 эсе жогору; трансаминаза активдүүлүгү нормадан жогорку чегинен 10 эсе жогору).

L-аспарагиназа дарылоосу менен байланышкан оор тромбоздун анамнезде болушу.

Панкреатиттин анамнезде болушу анын ичинде мурунку L-аспарагиназа (4.4. бөлүмдү караңыз) дарылоо менен байланышкан панкреатит.

L-аспарагиназа дарылоосу менен байланышкан анамнезинде оор геморрагиялык өтүшүп кетүүлөр (4.4. бөлүмдү караңыз).

4.4. Колдонуу боюнча өзгөчө көрсөтмөлөр жана алдын алуу этияттык чаралары

Онкаспар препаратын бейтапка берилген сайын, бейтапта дары препараттын кайсы партиясы колдонулгандыгы жөнүндө маалыматты сактоо үчүн дарынын атын жана препараттын серия номерин жазып алуу милдеттүү сунушталат.

Аспарагиназга карата антители

Аспарагиназга антителилардын потенциалдуу нейтралдаштыруучу активдүүлүгүнөн улам, алардын өндүрүшү аспарагиназа активдүүлүгүнүн төмөндөшү менен коштолору мүмкүн. Мындай учурларда, башка аспарагиназа препаратына өтүүнү эске алуу керек.

Аспарагиназа активдүүлүгүнүн тездетилген төмөндөшүн болтурбоо үчүн, кан плазмадагы же сары суудагы аспарагиназанын активдүүлүгүн аныктоо керек.

Жогорку сезгичтик

Дарылоо учурунда пэгаспаргазага жогорку сезгичтик реакциялары, анын ичинде өмүргө коркунуч туудурган анафилаксия, анын ичинде E. coli алынган аспарагиназа препараттарына жогорку сезгичтиги бар бейтаптарда өнүгүшү мүмкүн. Жогорку сезгичтиктин башка реакцияларына ангионевротикалык шишимик, эриндин шишимиги, көздүн шишимиги, эритема, гипотензия, бронхоспазм, диспноэ, кычышуу жана исиркектер (4.3 жана 4.8 бөлүмдөрүн

караңыз).

Сактык чарасы катары бейтап препаратты кабыл алгандан кийин бир саат байкоодо болушу керек; реанимациялык жабдуулар жана анафилактияны дарылоо үчүн зарыл болгон башка каражаттар болушу керек (адреналин, кычкылтек, кан тамырга куюу үчүн глюкокортикостероиддер, ж.б.). Оор сезгичтик реакциялары бар бейтаптарда Онкаспар препараттын колдонууну токтотуу керек (4.3 жана 4.8 бөлүмдөрүн караңыз). Симптомдордун оордугуна жараша дарылоо катары антигистаминдер, кортикостероиддер жана вазопрессорлор талап кылынышы мүмкүн.

Уйку безге таасир бериши

Онкаспар менен дарыланган бейтаптарда панкреатиттин, анын ичинде өлүмгө алып келген геморрагиялык жана некротизделгени өнүгүшү байкалган (4.8. бөлүмдү караңыз). Оорулуулар панкреатиттин белгилери жана симптомдору жөнүндө маалымдалышы керек, эгерде дарыланбаса, өлүмгө алып келиши мүмкүн.

Панкреатиттин өрчүүсүнө шек саноо болсо, Онкаспар менен дарылоо токтотулушу керек; панкреатиттин диагнозу тастыкталган болсо, Онкаспар менен дарылоону улантууга болбойт.

Уйку безинин сезгенүүсүнүн алгачкы белгилерин аныктоо үчүн сары суудагы амилаза жана/же липаза активдүүлүгүн тез-тез көзөмөлдөп туруу керек. Онкаспар жана преднизолон бир эле учурда колдонуу менен глюкоза толеранттуулуктун бузулушу байкалгандыктан, кандагы глюкозанын концентрациясын көзөмөлдөө керек.

Коагулопатия

Пэгаспаргаларды кабыл алган бейтаптарда олуттуу тромбоздук окуялар, анын ичинде сагитталдык синус тромбоздору пайда болушу мүмкүн (4.8 бөлүмүн караңыз). Курч тромбоз менен ооруган бейтаптарда Онкаспарды колдонууну токтотуу керек.

Пэгаспаргаза алган бейтаптар протромбиндик убакыттын (ПТ), жарым-жартылай тромбoplastиндик убакыттын (ЖТУ) жана гипофибриногенемиянын көбөйүшүнө дуушар болушу мүмкүн.

Коагуляция көрсөткүчтөрүн дарылоо баштоо алдында жана мезгил-мезгили менен дарылоо учурунда жана андан кийин, айрыкча, ацетилсалицил кислотасы жана стероиддик эмес сезгенүүгө каршы дарылар сыяктуу антикоагулянттык таасири бар башка препараттарды бир убакта колдонуу менен мониторинг жүргүзүү керек (4.5. бөлүмүн караңыз), же схема боюнча бир убакта химиотерапия менен, анын ичинде метотрексат, даунорубин, глюкокортикостероиддер, Фибриногендин кескин төмөндөшү же антитромбин III (АТIII) жетишсиздиги менен, тиешелүү алмаштыруучу дарылоону колдонуу мүмкүнчүлүгүн кароо керек.

Остеонекроз

Глюкокортикостероиддер менен бирге препаратты колдонуу менен, остеонекроз (аваскулярдык некроз) балдарда жана өспүрүмдөрдө, көбүнчө кыздарда пайда болгон гиперкоагуляциянын мүмкүн болгон өтүшүүсү саналат (4.5 жана 4.8 бөлүмдөрүн караңыз). Ошондуктан, остеонекроздун ар кандай клиникалык белгилери/симптомдору үчүн педиатриялык жана өспүрүмдөрдүн тыкыр мониторинги сунушталат. Дарылоочу дарыгердин клиникалык корутундусу ар бир бейтап үчүн дарылоо планын бардык дарылоонун клиникалык көрсөтмөлөрүнө жана колдоо көрсөтүү принциптерине ылайык жеке пайда/кооптуулук

баалоонун негизинде аныкташы керек.

Боорго тийгизген таасири

Онкаспар менен башка гепатотоксикалык дарылар менен айкалыштырылган дарылоо боордун катуу уулуулугуна алып келиши мүмкүн.

Онкаспарды гепатотоксикалык дарылар менен айкалыштырууда, өзгөчө боор функциясынын бузулушунда сак болуу керек.

Бейтаптар боордун иштешине тесттердеги өзгөрүүлөргө мониторинг жүргүзүү керек.

Филадельфия хромосомасы бар бейтаптарда, тирозинкиназа ингибиторлору (мисалы, иматиниб) менен дарылоо L-аспарагиназа дарылоосу менен айкалышканда, гепатотоксикациянын пайда болуу коркунучу жогорулайт. Бул бейтаптарга Онкаспар препаратын колдонууну карап жатканда эске алуу керек.

Гипербилирубинемияны өнүктүрүү коркунучунан улам, дарылоону баштаардын алдында жана ар бир дозанын алдында билирубиндин концентрациясын көзөмөлдөө сунушталат.

Борбордук нерв системасына тийгизген таасири

Онкаспар препараты менен айкалыштырылган дарылоо борбордук нерв системасына уулуу таасирин тийгизиши мүмкүн. Энцефалопатиянын өрчүү учурлары катталган (анын ичинде арткы лейкоэнцефалопатия синдрому) (4.8. бөлүмүн караныз). Онкаспар препараты уйкучулук, башаламандык, конвульсия сыяктуу борбордук нерв системасынын бузулушунун белгилерин жана симптомдорун жаратышы мүмкүн. Бейтаптар өзгөчө, Онкаспар препаратын нейротоксикалык дарылар менен айкалыштырып колдонсо (винкристин жана метотрексат сыяктуу; 4.5. бөлүмүн караныз), бул симптомдор үчүн кылдат көзөмөлдөө алынышы керек.

Миелосупрессия

Пэгаспаргаза түздөн-түз же кыйыр түрдө (мисалы, метотрексат же 6-меркаптопурин сыяктуу башка дары препараттардын миелосупрессивдүү таасирин өзгөртүү менен) миелосупрессияга алып келиши мүмкүн. Ошентип, Онкаспар препаратын колдонуу жугуштуу оорулардын пайда болуу кооптуулугуна алып келиши мүмкүн.

Айланадагы лимфобласттардын санынын азайышы көбүнчө айкын көрүнүп турат, ал эми лейкоциттердин нормалдуу же өтө төмөн саны көбүнчө дарылоо башталгандан кийинки алгачкы күндөрү байкалат. Бул сары суудагы заара кислотасынын концентрациясынын айкын жогорулашына байланыштуу болушу мүмкүн. Заара кислотасынын нефропатиясы пайда болушу мүмкүн. Дарылоо эффектин көзөмөлдөө үчүн бейтаптын перифериялык канынын жана сөөк чучугунун параметрлерин кылдаттык менен көзөмөлдөө зарыл.

Гипераммониемия

Аспарагиназа аспарагин менен глутаминдин аспарагин жана глутамин кислоталарына тез айланышына өбөлгө түзөт, аммоний эки реакциянын тең кошумча продуктусу болуп саналат (5.1. бөлүмүн караныз). Демек, аспарагиназаны кап тамырга куюда препаратты кабыл алгандан кийин кандагы аммоний концентрациясынын кескин жогорулашына алып келиши мүмкүн.

Гипераммонемия симптомдору көбүнчө убактылуу мүнөзгө ээ жана төмөнкүлөрдү камтышы мүмкүн: жүрөк айлануу, кусуу, баш оору, баш айлануу жана сейректер. Оор учурларда, боордун бузулушу менен же ансыз энцефалопатия, айрыкча улгайган адамдарда, өмүргө коркунуч туудурган же өлүмгө алып келиши мүмкүн. Гипераммонемия симптомдору болгон учурда аммонийдин концентрациясын кылдаттык менен көзөмөлдөө керек.

Контрацепция

Онкаспар препараты менен дарылоо учурунда жана аны аяктагандан кийин, жок эле дегенде, 6 ай бою, пероралдык контрацептивдерди кошпогондо, контрацепциянын ишенимдүү ыкмаларын колдонуу керек. Пероралдык контрацептивдер менен пэгаспаргаздардын кыйыр өз ара аракеттенүүсүн жокко чыгарууга мүмкүн болбогондуктан, пероралдык контрацептивдерди колдонуу контрацепциянын алгылыктуу ыкмасы катары каралбайт (4.5. жана 4.6. бөлүмдөрүн караңыз).

Натрийдин камтылышы

Бул препарат бир дозада 1 ммоль дон аз натрийди (23 мг) камтыйт, б.а. натрий дээрлик жок.

4.5. Башка дары препараттары менен өз ара таасири жана өз ара таасирлеринин башка түрлөрү

Пэгаспаргаза менен кандагы протеиндин концентрациясынын төмөндөшү кандын белоктору менен байланышкан башка дарылардын уулуулугун жогорулатууга алын келиши мүмкүн.

Мындан тышкары, протеин синтезин жана клетка бөлүнүшүн бөгөт коюу менен, пэгаспаргаза, мисалы, метотрексат сыяктуу клетка бөлүнүшүн талап кылган башка дары препараттардын иш-аракет механизминде тоскоол болушу мүмкүн.

Метотрексат жана цитарабин Онкаспар менен башкача аракеттениши мүмкүн: аларды алдын ала колдонуу пэгаспаргаздын таасирин синергетикалык түрдө күчөтүшү мүмкүн. Бул препараттар Онкаспар препараты кабыл алынгандан кийин колдонулса, пэгаспаргаздын таасири антагонисттик түрдө начарлашы мүмкүн.

Пэгаспаргаза протеин синтезине жана боордун иштешине, ошондой эле цитохром P450 системасынын ферменттери менен өз ара таасирленген башка химиотерапиялык препараттар менен биргелешип колдонуудан улам башка дарылардын метаболизминде жана жоюлушуна тоскоол болушу мүмкүн.

Онкаспар препаратын колдонуу кандын уюшунун факторлорунун концентрациясынын ар кандай маанилери менен коштолушу мүмкүн. Бул кан жана/же тромбоз тенденциясынын өнүгүшүнө өбөлгө түзүшү мүмкүн. Ошондуктан, кумарин, гепарин сыяктуу антикоагулянттарды, ошондой эле диниридамол, ацетилсалицил кислотасы же стероиддик эмес сезгенүүгө каршы препараттарды бир убакта дайындоодо же химиотерапия схемасы, анын ичинде метотрексат, даунорубин, глюкокортикостероиддерди дайындоодо этият болуу керек.

Глюкокортикостероиддерди (мисалы, преднизолон) жана пэгаспаргазаны бир убакта колдонуу менен коагуляциянын параметрлеринин өзгөрүшү (мисалы, фибриногендин жана антитромбин III жетишсиздигинин төмөндөшү) айкыныраак болушу мүмкүн.

Пэгаспаргаза балдарда жана өспүрүмдөрдө глюкокортикостероиддер менен шартталган остеонекротоздун riskini жогорулатышы мүмкүн, ал эми кыздарда дексаметазондун экспозициясынын потенциалдуу көбөйүшүнө байланыштуу (4.4 жана 4.8 бөлүмдөрүн караңыз) болот.

Винкристинди пэгаспаргаза менен дарылоонун алдында же дарылоо учурунда колдонуу пэгаспаргаздын уулуулугун жогорулатат. Онкаспар препаратын винкристинге чейин колдонуу винкристиндин нейротоксикдүүлүгүнүн жогорулашына алын келиши мүмкүн. Ошондуктан, винкристиндин уулуулугунун көрүнүштөрүн азайтуу үчүн, жок дегенде, Онкаспардан 12 саат мурун куюу керек.

Пероралдык контрацептивдердин боор клиренсинин бузулушуна алып келиши мүмкүн болгон пэгаспаргаздын гепатотоксининен улам пэгаспаргаз менен пероралдык контрацептивдердин кыйыр өз ара таасирин жокко чыгарууга болбойт. Ошондуктан, Онкаспар препаратын пероралдык контрацептивдер менен бир убакта колдонуу сунушталбайт. Төрөткө жарамдуу аялдар контрацепциянын башка ыкмаларын колдонушу керек (4.4. жана 4.6. бөлүмдөрдү караңыз).

Тирүү вакциналар менен бир убакта эмдөө пэгаспаргаздын иммуносупрессивдүү таасири, негизги оорунун мүнөздөмөлөрү жана айкалыштырылган химиотерапия менен байланышкан олуттуу инфекциялык оорулардын пайда болуу коркунучунун жогорулашына алып келиши мүмкүн (4.4. бөлүмдү караңыз). Ошондуктан тирүү вакциналар менен эмдөө лейкозду толук дарылоо токтотулгандан кийин 3 айдан эрте эмес жүргүзүлүшү керек.

4.6. Фертилдүүлүк, кош бойлуулук жана эмчек эмизүү

Төрөткө жөндөмдүү аялдар (эркектерде жана аялдарда контрацепция)

Эркек жана аял бейтаптар дарылоо учурунда жана Онкаспар препараты менен дарылоону токтоткондон кийин кеминде 6 ай бою эффективдүү контрацепцияны колдонушу керек. Пероралдык контрацептивдер менен пэгаспаргаздын кыйыр өз ара таасирин жокко чыгарууга мүмкүн болбогондуктан, бул клиникалык кырдаалда пероралдык контрацепция жетиштүү коопсуз ыкма катары каралбайт. Төрөткө жарамдуу аялдар контрацепциянын ишенимдүү ыкмаларын колдонушу керек, пероралдык бойго болууга каршы каражаттарды кошпогондо (4.4. жана 4.5. бөлүмдөрүн караңыз).

Кош бойлуулук

Кош бойлуулук учурунда L-аспарагиназаны колдонуу боюнча маалыматтар жетишсиз. Онкаспар препаратын кош бойлуу аялдарда колдонуу боюнча маалыматтар жок. Жаныбарлардын көбөйүүсүнө изилдөөлөр пэгаспаргазга менен жүргүзүлгөн эмес, бирок L-аспарагиназа тератогендүү экени далилденген (5.3 бөлүмүн караңыз). Ушул себептен улам жана препараттын фармакологиялык касиеттерине таянып, Онкаспар препараты кош бойлуулук учурунда колдонулбашы керек, эгерде аялдын клиникалык абалы пэгаспаргазга менен дарылоону талап кылбаса.

Эмчек эмизүү

Пэгаспаргаздын эмчек сүтү менен бөлүнүп чыгуусу жөнүндө маалыматтар жок. Препараттын фармакологиялык касиеттерине таянып, жаңы төрөлгөн ымыркайлар жана балдар үчүн препаратты эмчек сүтү аркылуу алуу коркунучун жокко чыгарууга болбойт. Онкаспар менен дарылоо учурунда сактык чарасы катары эмчек эмизүүнү токтотуу керек жана бул дары токтотулгандан кийин гана калыбына келтирилиши мүмкүн.

Фертилдүүлүк

Пэгаспаргаздын төрөткө тийгизген таасирин изилдеген изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

4.7. Унаа каражаттарын айдоо жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө тийгизген таасири

Онкаспар препараты айдоо жана механизмдерди колдонуу жөндөмдүүлүгүнө олуттуу таасирин тийгизет. Онкаспарды башка химиотерапиялык препараттар менен бирге кабыл алган бейтаптарда төмөнкү жагымсыз реакциялар кабарланган: уйкучулук, башаламандык, баш

айлануу, эс-учун жоготуу, калтыроо.

Оорудууларга, эгерде аларда унааны башкаруу же механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүн начарлатышы мүмкүн болгон кандайдыр бир жагымсыз реакциялар байкалса, Онкаспарды кабыл алууда унааны айдап же механизмдерди колдонбогонду эскертиш керек (4.4. бөлүмүн караңыз).

4.8. Жагымсыз реакциялар

Коопсуздук профилинин резюмеси

Бул бөлүмдө сүрөттөлгөн жагымсыз реакциялар КЛЛ менен ооруган бейтаптарда Онкаспар препаратын каттоодон кийинки изилдөөлөрдүн жүрүшүндө аныкталган. Препараттын коопсуздук профили рандомизирленген, көзөмөлдөнүүчү, келечектүү, ачык көп борборлордон алынган изилдөөлөрдүн маалыматтарынын негизинде түзүлү (изилдөө DFCI 11-001 жана АКЛЛ07P4). Мындан тышкары, Онкаспардын коопсуздук профили түзүүдө, препаратты булчуңга киргизүү менен изилдөөлөрдүн маалыматтары да эске алынган (изилдөө CCG-1962 жана CCG-1991) (5.1. бөлүмүн караңыз).

Онкаспар препаратын колдонууда эң көп таралган жагымсыз реакциялар (отмечались по крайней мере в 2 исследованиях с частотой более 10 %) аланинаминотрансфераза активдүүлүгүнүн жогорулашы, аспартатаминотрансфераза активдүүлүгүнүн жогорулашы, кандагы билирубун концентрациясынын жогорулашы, жарым-жартылай тромбопластин убактысынын узартылышы, гипертриглицеридемия, гипергликемия жана фебрильдик нейтропения кирет.

Онкаспар препаратын колдонуунун эң кеңири таралган оор жагымсыз реакциялары (3-чү жана 4-чү оордук деңгээлде) жыштыгы 5 % дан көбүрөөк DFCI 11-001 жана АКЛЛ07P4 изилдөөлөрүндө кездешет, аланинаминотрансфераза активдүүлүгүнүн жогорулашы, аспартатаминотрансфераза активдүүлүгүнүн жогорулашы, кандагы билирубундин концентрациясынын жогорулашы, фебрильдик нейтропения, гипергликемия, липаза активдүүлүгүнүн жогорулашы жана панкреатит камтылган.

Жагымсыз реакциялардын таблицалык резюмеси

Жагымсыз реакциялар жана алардын пайда болуу жыштыгы 1-таблицада келтирилген. Пайда болуу жыштыгы төмөнкүчө аныкталат: абдан тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$ жана $< 1/10$), тез эмес ($\geq 1/1000$ жана $< 1/100$), сейрек ($\geq 1/10\ 000$ жана $< 1/1000$), абдан сейрек ($< 1/10\ 000$), жыштыгы белгисиз (колдо болгон маалыматтар боюнча баалоо мүмкүн эмес).

1-Таблица

Онкаспар препаратын колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакциялардын кыскача таблицасы

Системалык-органдык класс	Жагымсыз реакция
Инфекциялар жана инвазиялар	Тез-тез: Инфекциялар, сепсис
Кан жана лимфа системасы тарабынан бузулушу	Абдан тез-тез: Фебрильдик нейтропения Тез-тез: Анемия, коагулопатия Жыштыгы белгисиз: Сөөк чучугунун жетишсиздиги
Иммундук система тарабынан бузулушу	Абдан тез-тез: Жогорку сезгичтик реакциясы, бөрү жагыш, анафилактикалык реакция. Жыштыгы белгисиз: Анафилактикалык шок

Зат алмашуунун жана тамактануунун бузулушу	Абдан тез-тез: Табиттин төмөндөшү, гипергликемия. Тез-тез: Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия Жыштыгы белгисиз: Диабеттик кетоацидоз, гипогликемия.
Психикалык бузулуулар	Жыштыгы белгисиз: Аң-сезимдин чагашуусу
Нерв системасы тарабынан бузулушу	Тез-тез: калтыроо, перифериялык мотордук нейропатия, эстен танып жыгылуу Сейрек: Калыбына келүүчү арткы лейкоэнцефалопатия синдрому Жыштыгы белгисиз: Уйкусууро, тремор*
Кан тамырлар тарабынан бузулушу	Абдан тез-тез: Эмболия** Тез-тез: Тромбоз*** Жыштыгы белгисиз: Мээнин кан тамырынын курч кармаган бузулуусу, кан агуу, жогорку сагитталдык синустун тромбозу
Дем алуу, көкүрөк жана ортоцку органдар тарабынан бузулушу	Тез-тез: Гипоксия
Ашказан-ичегинин бузулуулары	Өтө тез-тез: Панкреатит, диарея, ичтин оорушу, көңүл айнуу Тез-тез: Кусуу, стоматит, асцит Сейрек: Геморрагиялык панкреатит, некротизирлеген панкреатит. Жыштыгы белгисиз: Уйку бездин жалган кисталары, паротит*
Боор жана өтөн чыгуу жолдорунун бузулушу	Тез-тез: Генатоксиндүүлүк, боор стеатозу. Сейрек: Боор клеткасынын некрозу, сарык, холестаз, боор алсыздыгы.
Тери жана тери астындагы ткандардын бузулушу	Абдан тез-тез: Искеркек Жыштыгы белгисиз: Токсиндүү эпидермалдык некролиз*

Булчун, скелет жана тутумдаштыргыч тарабынан бузулушу	Тез-тез: Кол-буттарда ооруксуу Жыштыгы белгисиз: Остеонекроз (4.4 жана 4.5 бөлүмдөрүн караңыз)
Бөйрөк жана заара чыгаруу жолдорунун бузулушу	Жыштыгы белгисиз: Курч бөйрөк алсыздыгы*
Куйган жердеги жалпы бузулуулар жана реакциялар	Жыштыгы белгисиз: Дене табынын жогорулашы
Лаборатордук жана аспаптык маалыматтар	Өтө тез-тез: Дене салмактын төмөндөшү, гипоальбуминемия, аланинаминотрансфераза концентрациясынын жогорулашы, аспартатаминотрансфераза концентрациясынын жогорулашы, гипертриглицеридемия, кандагы фибриногендин концентрациясынын азайышы, липаза концентрациясынын көбөйүшү, амилазанын көбөйүшү, активдештирилген жарым-жартылай тромбопластин убактысынын узактыгы, кандагы билирубиндин көбөйүшү. Тез-тез: Протромбиндик убакыттын узартылышы, эл аралык нормалдаштырылган катышынын жогорулашы, гипокальцемия, кандагы холестериндин концентрациясынын жогорулашы, гипофибриногенемия, гамма-глутамил трансфераза концентрациясынын жогорулашы Жыштыгы белгисиз: Кандагы мочевина концентрациясынын жогорулашы, пэгаспаргазага антителолордун түзүлүшү, нейтрофилдердин азайышы, тромбоциттердин азайышы, гипергаммонемия

* Бул класстагы башка аспарагиназа препараттары менен байкалган жагымсыз реакциялар

** DFCI 11-001 изилдөөдө өпкө эмболиясы, веналык тромбоз, буту-колдун кан тамырларынын тромбозу жана үстүнкү кан тамыр тромбофлебити катталган.

*** Аныктоочу маалымат: БНС кан тамырларынын тромбозу

Өзүнчө жагымсыз реакциялардын сүрөттөлүшү

Аспарагиназа менен дарылоо учурунда төмөнкү жагымсыз реакциялар катталган. Бул реакциялар пэгаспаргазага мүнөздүү болбосо да, Онкаспар менен дарылоо учурунда пайда болушу мүмкүн:

Кан жана лимфа системасы тарабынан бузулушу

Онкаспар препараты бардык үч кан клеткасынын тукумуна таасир этүүчү жумшак жана орточо миелосупрессияга алып келиши мүмкүн.

Бардык катуу кан кетүүлөрдүн/кан куюлуулардын жана тромбоздун жарымына жакыны мээ тамырларын камтыйт, алар инсульт, талма, баш оору же эсин жоготууга алып келиши мүмкүн.

Нерв системасы тарабынан бузулушу

Онкаспар нерв системасынын бузулушуна алып келиши мүмкүн, бул катгыроолор менен, ал эми азыраак болсо - баш аламандык жана уйкучулук (ан-сезимдин жеңил бузулушу) менен белгилүү

болот.

Сейрек учурларда, кайра артка лейкоэнцефалопатия синдрому өнүгүшү мүмкүн. Өтө сейрек учурларда, манжалардын титирөөсү байкалган.

Ашказан-ичеги жолдору тарабынан бузулуу

Бейтаптардын болжол менен жарымы анорексия, жүрөк айлануу, кусуу, ичтин кысылуусу, диарея жана арыктоо сыяктуу жеңил жана орточо денгээлдеги ашказан-ичеги ооруларына дуушар болушат.

Курч панкреатит көп учурда пайда болушу мүмкүн. Псевдокисттин пайда болушу жөнүндө айрым билдирүүлөр бар (препараттын акыркы дозасын алгандан кийин 4 айга чейин).

Сейрек учурларда геморрагиялык же некротдук панкреатит пайда болот. L-аспарагиназа менен дарылоодо бир эле учурда курч паротиттин өнүгүшү менен панкреатиттин бир учуру сүрөттөлгөн. Өлүмгө алып келген геморрагиялык же некротиздүү панкреатиттин айрым учурлары катталган.

Онкаспар менен дарылоонун жүрүшүндө жана аяктагандан кийин кан плазмасындагы амилаза концентрациясынын жогорулашы байкалышы мүмкүн.

Бөйрөк жана заара чыгаруу жолдору тарабынан бузулуу

Сейрек учурларда, курч бөйрөк алсыздыгы L-аспарагиназаны камтыган схемалар менен дарылоо учурунда өнүгүшү мүмкүн.

Тери жана тери астындагы ткандардын бузулушу

Тери көрүнүштөрү бар аллергиялык реакциялар пайда болушу мүмкүн. Уулуу эпидермалдык некролиздин бир учуру (Лайелл синдрому) L-аспарагиназаны колдонуу менен сүрөттөлгөн.

Эндокриндик система тарабынан бузулуулар

Көбүнчө уйку безинин эндокриндик функциясы бузулган, негизинен глюкоза зат алмашуунун бузулушу. Диабеттик кетоацидоз жана гиперосмолярдык гипергликемия учурлары сүрөттөлөт, алар, эреже катары, инсулинди киргизүү менен жок кылынган.

Зат алмашуунун жана тамактануунун бузулушу

Сары суудагы липиддердин концентрациясынын бузулушу байкалган. Сары суудагы липиддердин концентрациясынын өзгөрүшү (көбүнчө клиникалык симптомдор жок) өтө көп катталат.

Кан сары суусунда мочевиная концентрациясынын көбөйүшү көп кездешет, бул препараттын дозасынан көз каранды эмес жана дээрлик дайыма пререналдык метаболизмдин дисбалансынын белгиси болуп саналат.

Жалпы бузулуулар жана куйган жердеги бузулуулар

Инъекциядан кийин дене табынын көтөрүлүшү мүмкүн, ал көбүнчө өзүнөн өзү жок болот.

Иммундук система тарабынан бузулушу

Пэгаспаргазага спецификалык антителолор аныкталган. Кээде бул өтө сезгичтик реакцияларынын өнүгүшү менен байланышкан. Мындан тышкары, препараттын клиникалык эффективдүүлүгүн төмөндөтүүчү нейтралдаштыруучу антителолор аныкталган.

Онкаспарды колдонууда өтө сезгичтик реакциялары, анын ичинде өмүргө коркунуч туудурган анафилактикалык реакциялар, ангионевротикалык шишимик, эриндер же көздүн шишимиги, эритема, гипотензия, бронхоспазм, диспнея, кычышуу жана исеркектер (4.3. жана 4.4. бөлүмдөрдү караңыз).

Боор жана өт жолдору тарабынан бузулушу

Боордун иштешинин көрсөткүчтөрүндө четтөөлөр көп кездешет. Кан сары суусундагы трансаминазалардын жана билирубиндин дозадан көз карандысыз жогорулашы көп катталат.

Боордун стеатозу абдан кеңири таралган, сейрек учурларда холестаза, сарык, боор клеткасынын

некроз жана өлүмгө алып келген боор алсыздыгы кабарланган. Протени синтезинин бузулушу кан сары суусундагы белоктун концентрациясынын төмөндөшүнө алып келиши мүмкүн. Дарылоо учурунда көпчүлүк бейтаптар кандагы альбумин концентрациясынын дозадан көз карандысыз төмөндөшүн байкашат.

Онкаспар препаратын колдонууда жагымсыз реакциялардын бул түрлөрү нукура пегилирленген эмес L-аспарагиназаны (атап айтканда, E. coli аспарагиназасын) колдонуудагыга окшош.

Шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө маалымдоо

Бул катышка үзгүлтүксүз мониторингди камсыз кылуу үчүн препаратты каттоодон кийин шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө билдирүү маанилүү дары препаратынын пайда-коркунучтуулугу. Саламаттык сактоо кызматкерлерине Евразия экономикалык биримдигинин мүчө-мамлекеттеринин улуттук жагымсыз реакциялар жөнүндө маалыматтык системалары аркылуу кандайдыр бир шектүү кошумча реакциялар жөнүндө билдирүүгө үндөшөт.

Россия Федерациясы

109074, Москва ш., Славян аянты, 4-үй, 1- 010000, Нур-Султан ш., Алмата р-ну, Бауыржан курулуш Саламаттык сактоо алкагында Момышулы пр., 2/3

көзөмөл боюнча федералдык кызмат Казакстан Республикасынын Саламаттык (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (499) 578 06 70, +7 (499) 578 02 20

Факс: +7 (495) 698 15 73

Эл. дареги: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Казакстан Республикасы

Саламаттык сактоо министрлигинин медициналык жана фармацевтикалык текшерүү комитетинин «Дары каражаттардын жана медициналык буюмдардын экспертизасынын улуттук борбору» ЧЖУ РММ

Тел.: +7 (7172) 78 99 11

Эл. дареги: farm@dari.kz <http://www.ndda.kz>

Кыргыз Республикасы

720044, Бишкек ш., 3-линия көч., 25

Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин алдындагы Дары каражаттары жана медициналык буюмдар департаменти

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. дареги: dlomt@pharm.kg <http://pharm.kg>

Армения Республикасы

0051, Ереван ш., Комитаса пр., 49/4

«Академик Э. Габриелян атындагы дарылардын жана медициналык технологиялардын экспертизасынын илимий борбору» ЖТАК

Тел.: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Дары каражаттардын коопсуздугунун мониторинг бөлүмүнүн ыкчам байланыш телефону: (+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Эл. дареги: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am <http://pharm.am>

Беларусь Республикасы

220037, Минск ш., Товарищеский кыска көч., үй 2а

«Саламаттык сактоодо экспертзалар жана текшерүүлөр борбору» УИ

Тел.: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Фарма көзөмөл бөлүмүнүн телефону: + 375 (17) 242 00 29

Эл. дареги: rceth@rceth.by, rcpl@rceth.by <http://www.rceth.by>

4.9. Ашыкча доза

Онкаспар препаратын атайылап ашыкча дозалан алуу учурлары жөнүндө маалыматтар бар. Ашыкча дозадан кийин байкалган: боор ферменттеринин активдүүлүгүнүн жогорулашы, исиркектер жана гипербилирубинемия.

Өзгөчө антидот жок. Ашыкча дозаланган учурда бейтаптар жагымсыз реакциялардын белгилерин жана симптомдорун тыкыр көзөмөлдөп, тиешелүү симптоматикалык жана колдоочу дарылоону жүргүзүү керек.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК КАСИЕТТЕР

5.1. Фармакодинамикалык касиеттер

Фармадарылык тобу: шишикке каршы жана иммуномодуляторлор, башка шишикке каршы каражаттар.

АТХ Коду: L01XX24

Таасир берүү механизми

L-аспарагиназанын таасир берүү механизми аспарагин кислотасынын жана аммонийдин пайда болушу менен L-аспарагин аминокислотасынын ферменттик бөлүнүшү менен байланышкан. Канда L-аспарагиндин азайышы протеиндердин, ДНКнын жана РНКнын синтезинин басылышына алып келет, айрыкча лейкоздук бласттарда L-аспарагинди синтездей албай, натыйжада апоптозго учурайт.

Ошол эле учурда нормалдуу клеткалар L-аспарагинди синтездей алат жана L-аспарагиназа ферменти менен дарылоодо анын камылгаларынын тез азайышы менен азыраак жабыркайт. Пэгилдрөө L-аспарагиназанын ферменттик касиеттерин өзгөртпөйт, бирок бул ферменттин фармакокинетикасына жана иммуногендүүлүгүнө таасир этет.

Фармакодинамикалык касиеттер

L-аспарагиназанын лейкозго каршы таасирин кандагы жана жүлүн суюктугунда (ЖСФ) L-аспарагиндин туруктуу азайышы менен байланышкан. Онкаспардын фармакодинамикалык таасири анын булчуңга (CCG-1962 изилдөө) жана кан тамырға куюдан (АКЛЛ07P4 изилдөө) кийин бааланган.

CCG-1962 изилдөөдө Онкаспар препаратынын фармакодинамикалык таасири кан сары суусунда (n = 57) жана СМЖ(n = 50) аспарагиндин денгөөлин сериялар жолу менен ченөө Онкаспардын үч дозасын (2500 ЭБ / м2 BSA) булчуңга кабыл алган стандарттык кооптуулук тобунан жаңы КЛЛ диагнозу коюлган балдарда - индукция фазасында бир доза жана дарылоонун кечиктирилген интенсификация фазасында эки доза. Индукция фазасында препараттын биринчи дозасын кабыл алгандан кийин 4-күнү кандын сывороткасындагы аспарагиндин концентрациясынын төмөндөшү аныкталган. Аспарагиндин концентрациясы көрсөтүлгөн дозаны кабыл алгандан кийин 10-күнү өзүнүн минималдуу маанисине жеткен. Сары суудагы аспарагиндин болжол менен 1 мкмоль/л концентрациясы болжол менен 3 жума бою сакталган. Аспарагиназа активдүүлүгүндө >0.1 ЭБ/мл аспарагиндин концентрациясы <3 мкмоль/л чейин төмөндөгөн. Дарылоодон мурун 2.3 мкмоль/л болгон СМЖдагы аспарагиндин концентрациясы индукция фазасынын 7-күнүндө 1.1 мкмоль/л жана 28-күнүндө 0.6 мкмоль/л чейин төмөндөдү (5.1.3 бөлүмүн караңыз).

АКЛЛ07Р4 изилдөөсүндө. Онкаспардын фармакодинамикалык таасирлери 47 бейтаптын жогорку кооптуулуктагы В-клеткасынын прогенитору КЛЛ менен өлчөнө турган маалыматтар менен бааланган, алар Онкаспарды индукция жана консолидация фазасында 2500 ЭБ/м2 ДБА дозасында тамырга кабыл алышкан.

Кан плазмасындагы L-аспарагиндин концентрациясы индукция фазасында жана консолидациянын биринчи фазасында Онкаспарды кабыл алгандан кийин 24 сааттын ичинде сандык аныктоо босогосунан төмөн деңгээлге чейин ылдыйлаган. Аспарагиндин азайышы болжол менен 2 жума бою сакталган. CSFдагы аспарагиндин концентрациясы индукция фазасында препаратты кабыл алгандан кийин 4-күнгө төмөндөгөн жана, эреже катары, препаратты кабыл алуудан кийин 18-күнгө чейин аныктоо босогосунан төмөн бойдон калган.

Бул эки изилдөөнүн натыйжалары онкаспардын булчуңга (CCG-1962 изилдөөсүндө) жана кан тамырга (АКЛЛ07Р4 изилдөөсүндө) булчуңга (CCG-1962 изилдөөсүндө) жана кан тамырга (АКЛЛ07Р4 изилдөөсүндө) 2500 ЭБ/м2 ДБА дозада колдонуларын көрсөттү. дозалап алгандан кийин болжол менен 2 жумага созулган L-аспарагиндин үзгүлтүксүз түгөнүшүнө алып келди.

Клиникалык таасирдүүлүк жана коопсуздук

Онкаспардын эффективдүүлүгү жана коопсуздугу үч клиникалык сыноолордо бааланган. БАРДЫК үчүн биринчи катардагы терапиянын бир бөлүгү катары инъекция/инфузия үчүн эритме түрүндө дары колдонулган: CCG-1962-жылы КЛЛ стандарттык коркунучу бар бейтаптарда, АКЛЛ07Р4 изилдөөсүндө КЛЛ жогорку кооптуулугу бар бейтаптарда жана DFCl 11-001 изилдөөсүндө КЛЛ стандарттык жана жогорку коркунучу бар бейтаптарда.

Онкаспар препаратынын рецидив же отко чыдамдуу оорусу жана эне E. coli L-аспарагиназага клиникалык айкын аллергиялык реакциясы бар бейтаптарда натыйжалуулугу 6 ачык изилдөөдөн 94 катышуучунун бириктирилген үлгүсүндө бааланган (ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 жана ASP-001C/003C).

Биринчи линия (жергиликтүү E. coli L-аспарагиназанын жогорку сезгичтиги жок КЛЛ болгон бейтаптар)

Онкаспардын коопсуздугу жана натыйжалуулугу ачык, көп борборлуу, рандомизацияланган, активдүү көзөмөлдөнгөн изилдөөдө бааланган (изилдөө CCG-1962). Бул изилдөөдө 118 педиатриялык бейтаптар 1 жаштан 9 жашка чейинки стандарттык кооптуулук КЛЛ менен, мурда дарыланбаган, 1:1 катышы менен айкалыштырылган дарылоодо Онкаспар препараты же жергиликтүү E. coli L-аспарагиназа менен дарылоону алуу үчүн рандомизацияланган. Онкаспар препараты булчуңга 2500 ЭБ/м2 ДБА дозасында 4 жумалык индукция фазасынын 3-күнүндө жана 8 жумалык кечиктирилген интенсификация фазасынын ар биринин 3-күнүндө киргизилген. Нативдик E. coli L-аспарагиназа 6000 ЭБ/м2 ДБА дозасында жумасына үч жолу - индукция фазасында 9 доза жана күчөшүнүн ар бир фазасында 6 дозадан киргизилген.

Негизги эффективдүүлүктү баалоо Онкаспар тобунда жана E. coli жергиликтүү L-аспарагиназа тобунда окшош аспарагиндин азайышы (катуулугу жана узактыгы боюнча) көрсөтүүгө негизделген. Протокол менен белгиленген изилдөөнүн максаты кан сары суусундагы аспарагиндин концентрациясын 1 мкмоль/л чейин төмөндөтүү болгон. Аспарагиндин азайышынын ушул даражасы менен ооругандардын үлүшү дарылоонун үч фазасынын учурунда бардык протоколдук убакыт пункттарында эки дарылоо тобунда тең окшош болгон.

Дарылоонун бардык фазаларында кан сары суусунда аспарагиндин концентрациясы дарылоо фазасында аспарагиназанын биринчи дозасын алгандан кийин 4 күндүн ичинде азайып,

Онкаспар жана жергиликтүү *E. coli* L-аспарагиназа топторунда болжол менен 3 жума бою төмөн бойдон калган. Индукция фазасындагы плазмадагы аспарагиндин концентрациясы 1-сүрөттө көрсөтүлгөн. Кечиктирилген интенсификациянын эки фазасында аспарагиндин азайышы индукция фазасындагыга окшош болгон.

1-сүрөт

Орто (\pm стандарттуу ката) изилдоонун индукция фазасында кан сары суудагы аспарагин концентрациясы

100.0

10.0



1.0

0.

L-аспарагиназанын биринчи дозанын улакдысындагы күндөр

0

2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30

Эскертүү. Онкаспар 4 жумалык индукция фазасынын 3-күнүндө 2500 ЭБ/м² ДБА дозасында булчуңга киргизилген. Нативдик *E. coli* L-аспарагиназа 6000 ЭБ/м² ДБА дозасында жумасына 3 жолу булчуңга (индукция фазасында 9 доза) киргизилген.

Аспарагиндин СМЖ концентрациясы индукция фазасында 50 бейтапта аныкталган. Дарылоодон мурун СМЖдагы аспарагиндин орточо концентрациясы 3.1 мкмоль/л болгон, андан кийин Онкаспар препаратын кабыл алгандан кийин 4-күнү 1.7 мкмоль/л жана 25-чи 1-күнү 1.5 мкмоль/л чейин төмөндөгөн. Бул маалыматтар жергиликтүү нативдик L-аспарагиназа *E. coli* дарылоо тобуна окшош болгон.

Онкаспар препаратын кабыл алган тобунда жана *E. coli* нативдик L-аспарагиназа тобунда жагдайсыз айыгуу (ЖАМ) маалыматтары 2-таблицада жалпыланган. ССГ-1962 изилдөө дизайны ЖАМ жыштыгы боюнча айырмасын баалоо үчүн интeлип чыккан эмес.

3, 5 жана 7 жылдан кийин абалсыз айыгып кетүү (изилдөө CCG-1962)

	Онкаспар	Нативдик L-аспарагиназа <i>E. coli</i>
3 жылдык ЖАМ жыштыгы, %(95 % ДИ)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5 жылдык ЖАМ жыштыгы, %(95 % ДИ)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7 жылдык ЖАМ жыштыгы, %(95 % ДИ)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

CCG-1962 изилдөөсүндө эң кеңири таралган жагымсыз реакциялар инфекциялар, анын ичинде өмүргө коркунуч туудурган эки инфекция (ар бир топто I бейтаптан) болгон. 3-даражадагы жана 4-даражадагы жагымсыз реакциялардын ылдамдыгы жана түрлөрү эки дарылоо тобунда тең жалпысынан окшош болгон. Онкаспар препаратынын тобундагы эки бейтап кечиктирилген күчөшүнүн биринчи фазасында аллергиялык реакцияларды баштан өткөргөн (I-даражадагы аллергиялык реакция жана 3-даражадагы бөрү жатыш).

Пилоттук изилдөө КЛЛ I жаштан 31 жашка чейинки жаңы диагноз коюлган В-клеткасынын прогенитору бар бейтаптарда өткөрүлдү (АКЛЛ07Р4 изилдөөсү). Бул ачык, көзөмөлдөнүүчү, рандомизацияланган сыноо КЛЛ үчүн дарылоонун биринчи линиясында айкалыштырылган химиотерапиянын бир бөлүгү катары Онкаспар менен эксперименталдык пэгилирленген аспарагиназаны салыштырды. Лейкоциттердин санын тандоо критерийлери төмөнкүлөрдү камтыйт: а) 1-10 жаш: лейкоциттердин саны $\geq 50\ 000$ клетка/мкл; б) 10-30 жаш: лейкоциттер каалаган санда;

с) глюкокортикостероиддер менен мурунку дарылоо: лейкоциттердин бардык саны. Мурда цитотоксикалык химиотерапия алган бейтаптар (глюкокортикостероиддерди жана цитарабинди интратекалдык башкарууну кошпогондо) изилдөөгө катышууга укугу жок. Изилдөөгө 166 бейтап кирген: 54 бейтап 2500 ЭБ/м² ДБА дозасында Онкаспар препараты менен дарылоо үчүн рандомизацияланган жана 111 бейтап пэгилирленген аспарагиназанын эксперименталдык тобуна. Онкаспар препараты 2500 ЭБ/м² ДБА дозасында индукция, консолидация, кечиктирилген интенсификация жана аралык тейлөө фазаларында Берлин-Франкфурт-Мюнстер протоколу менен дарыланган жогорку кооптуулуктагы КЛЛ бейтаптарга киргизилген. Онкаспар препараты менен дарылоо тобундагы бейтаптардын пайызы минималдуу калдык оорунун жоктугунун өлчөнгөн далилдери менен (МОБ) $< 0.1\%$ сөөк чучугунда лейкомиялык клеткалар] 29-күнүндөгү фазанын күнүндө индукция 80% ды (40/50) түзгөн. 4 жылдан кийин ЖАМ жалпы сакайып кетүү (ОВ) Онкаспар препаратын кабыл алуу тобунда 81.8% (95% ДИ: 62.9–91.7%) жана 90.4% (95% ДИ: 78.5–95.9%) түзгөн. Онкаспар препаратын кабыл алган дары тобунда бардык оордуктагы жогорку сезгичтик реакцияларынын жыштыгы 5.8%, анафилактикалык реакциялар - 19.2%, панкреатит - 7.7% түздү. Фебрилдик нейтропениянын 3-даражадагы жыштыгы 15.4%ды түздү.

Онкология институту Dana-Farber (DFCI) тарабынан жүргүзүлгөн DFCI 11-001 изилдөөсү, эксперименталдык пэгилирленген аспарагиназаны кан тамырга куюу менен дарыга каршы үзгүлтүксүз рандомизацияланган, көп борборлуу, активдүү көзөмөлгө алынган изилдөө.

Онкаспар 1 жаштан 22 жашка чейинки балдарда жана өспүрүмдөрдө DFC1 консорциуму тарабынан сунушталган КЛЛ үчүн негизги протоколго ылайык, жаңы диагноз коюлган КЛЛ менен дарыланат. Жалпысынан 239 бейтап рандомизацияланган, анын ичинен 237 бейтап (146 эркек жана 91 аял) изилдөө препараты менен дарыланган: 119 бейтаптар (115 бейтаптар КЛЛ диагнозу) 2500 IU / м2 дозада Онкаспар менен дарылашкан. Дарылоо индукция фазасында (7-күн) жана андан кийин 30 жумалык пост-индукциялык дарылоонун алкагында 2 жумада бир жолу жүргүзүлдү. Бейтаптар В- жана Т-клетка КЛЛ үчүн кооптуулук стратификациясы (стандарттык, жогорку же өтө жогорку кооптуулук) боюнча рандомизацияланган. Индукция фазасынын аягында (<0.001) 32-күнү төмөн MR өлчөнө турган далилдер менен Онкаспар тобундагы бейтаптардын пайызы 87.9% (80/91) түздү. Бул изилдөөдө, ЖАМ жыштыгы 1 жыл болгон 98,0 (95 % ДИ: 92.3–99.5), ал эми ОВ жыштыгы 1 жылдан кийин — 100 % (95 % ДИ: 100–100).

Жергиликтүү E. coli L-аспарагиназага жогорку сезгичтиги бар КЛЛ бейтаптар. Онкаспар препараты боюнча 6 ачык изилдөөлөр рецидив же отко чыдамдуу гематологиялык ооруларда изилденген. Бул изилдөөлөрдө жергиликтүү E. coli L-аспарагиназага клиникалык түрдө аллергиялык реакциялары бар КЛЛ менен 94 бейтап Онкаспар препараты менен дарыланган.

Бир бейтап Онкаспар препаратын 250 жана 500 ЭБ/м2 BSA дозасында кан тамырга куюлду. Калган бейтаптар 2000 же 2500 ЭБ / м2 ДБА дозада булчунга же кан тамырга препаратты алышкан. Бейтаптар Онкаспар препаратын жалгыз же башка препараттар менен бирге көп компоненттүү химиялык дарылоонун бир бөлүгү катары алышкан.

5 изилдөөдө Онкаспар препаратын алган КЛЛ менен ооруган 65 бейтаптын изилдөөгө катышуунун бүткүл мезгили үчүн эң мыкты дарылык жооптун анализи толук ремиссия 30 (46%) бейтапта, толук эмес ремиссия - 7 (11%) бейтапта болгонун көрсөттү жана гематологиялык көрсөткүчтөрдүн жакшырышы - 1 (2%) бейтапта.

Онкаспар менен дарыланган жогорку сезгичтиги бар 29 бейтаптын дагы бир изилдөөсүндө, индукция фазасында жооп 11 бейтапта бааланган. Алардын ичинен 3 (27%) бейтап толук ремиссияга жетишти, 1 (9%) бейтапта толук эмес ремиссия, 1 (9%) бейтапта гематологиялык көрсөткүчтөр жакшырган, 2 (18%) бейтапта - терапиялык натыйжалуулугу болгон. Дарылоо натыйжалуулугу башка жагымдуу натыйжалар үчүн критерийлерге жооп бербеген клиникалык жакшыртуу катары аныкталган. Тейлөө баскычында жооп 19 бейтапта бааланган. Алардын ичинен 17 (89%) бейтап толук ремиссияга жетишти жана 1 (5%) бейтап терапевтик эффективдүүлүктү көрсөттү.

5.2. Фармакокинетикалык касиети

Онкаспар препаратынын фармакокинетикалык касиеттери аспарагиназа активдүүлүгү менен бааланган, ал препаратты булчунга (ССГ-1962 изилдөөсүндө) жана кан тамырга (КЛЛ 07P4 жана DFC1 11-001 изилдөөлөрүндө) куюдан кийин ферменттик анализ менен өлчөнгөн. ССГ-1962 изилдөөсүндө, орточо аспарагиназа активдүүлүгү инъекциядан кийинки 5-күнү 1 Б/мл чегине жеткен. Инъекцияланган жерден сицирилгенден кийин препараттын орточо жарым ажыроо мезгили 1,7 күндү, ал эми жоюу фазасында 5,5 күндү түзөт. Стабилдүү абалда таралуу көлөмү 1,86 л/м2, ал эми клиренси суткасына 0,169 л/м2.

АКЛЛ07P4 изилдөөсүндө индукция фазасында 2500 ЭБ/м2 бир жолу кан тамырга киргизүүдөн кийин фармакокинетика (ФК) сериялык кан плазмасынын үлгүлөрүн изилдөөнүн маалыматтарынын негизинде түтүкөүз фармакокинетикалык талдоо моделин колдонуу менен эсептелген.

Алынган натыйжалар 3-таблицада келтирилген (5.1 бөлүмүн караңыз). Онкаспар Стах жана АУС эркектерде, жогорку ИМТ бар бейтаптарда жана 10 жаштан ашкан бейтаптарда азайган. Онкаспарды 2500 ЭБ/м² дозада бир жолу кан тамырга куйгандан кийин индукция фазасында аспарагиназанын активдүүлүгү 0.1 ЭБ/мл ден ашкан же ага барабар болгон бейтаптардын 95.3%ында дары берилгенден кийин 18 күнгө чейин сакталган.

3-таблица

Индукция фазасында 2500 ЭБ/м² ДБА дозасында Онкаспар препаратын бир жолу кан тамырга куюудан кийинки фармакокинетикалык параметрлери (N = 47; изилдөө АКЛЛ07Р4)

ФК көрсөткүчтөрү	Арифметикалык орто (SD)
Стах (мЭБ/мл)*	1638 (459.1)
Tmax (саат)*	1.25 (1.08, 5.33) [†]
AUC0-t (мЭБ/күн/мл)*	14810 (3555)
AUC0-∞ (мЭБ/күн/мл) [‡]	16570 (4810)
t1/2 (күндөр) [‡]	5.33 (2.33)
CL (л/күн) [‡]	0.2152 (0.1214)
Vss (л) [‡]	1.95 (1.13)

* N=47 өлчөнө турган маалыматтар менен ооругандар.

[†] Медиана (10-чу, 90-чу проценти).

[‡] N=46 баалана турган маалыматтарга ээ бейтаптар.

DFCI 11-001 изилдөөсүндө аспарагиназанын активдүүлүгү индукция фазасында 2500 ЭБ/м² ДБА дозасында Онкаспардын бир жолу кан тамырга инъекциясынан кийин бааланган, андан кийин индукциядан кийинки дарылоонун бир бөлүгү катары ар бир 2 жума сайын (5.1. бөлүмдү караңыз). Индукция фазасында плазмадагы аспарагиназа активдүүлүгү ≥ 0.1 ЭБ/мл бейтаптардын 93.5% дары киргизилгенден кийин 18 күн бою сакталган. Пост-индукциялык терапиянын бир бөлүгү катары 0.4 ЭБ/мл жогору эч төмөнкү (калдык) аспарагиназа активдүүлүгү 100% бейтаптарда 7-25 жумага чейин сакталган. Бул натыйжалар Онкаспар препаратын 2500 ЭБ / м² ДБА дозасында бир жолу жана көп жолу (2 жумада бир жолу) колдонууда аспарагиназа активдүүлүгүнүн клиникалык жактан маанилүү деңгээли дозалардын ортосундагы бүткүл аралыкта (2 жуманын ичинде) сакталганын көрсөтүп турат.

Биринчи КЛЛ диагнозу коюлган бейтаптар булчуңга инъекциясын Онкаспар препаратынын бир дозада 2500 МБ/м² ДБА же нативдик L-аспарагиназаны *E. coli* (25 000 МБ/м² ДБА) алышкан же *Erwinia* (25 000 МБ/м² ДБА). Кан плазмасынан Онкаспар препаратынын жарым ажыроо мезгили (5,7 дня) нативдик L-аспарагиназа *E. coli* (1.3 дня) жарым ажыроо мезгилинен кыйла көп болгон же *Erwinia* (0.65 күн) кан плазмасынан көбүрөөк болгон. Родамин менен флуоресценцияга ылайык *in vivo* лейкоздук клеткалардын дароо өлүмүнүн деңгээли L-аспарагиназанын бардык үч препараты үчүн бирдей болгон.

Бир нече жолу кайталанган КЛЛ менен ооруган бейтаптар индукциялык дарылоонун бир бөлүгү катары Онкаспар препаратын же нативдик *E. coli* аспарагиназасын алышкан. Онкаспар препаратынын булчуңга киргизилген 2500 ЭБ/м² дозада ДБА 1 жана 15 күндүк индукциянын фазасында болгон. Онкаспардын плазмдан орточо жарым ажыроо мезгили өтө сезгичтиги жок бейтаптарда 8 күндү түзгөн (AUC — 10,35 ЭБ/мл/күн) жана жогорку сезгичтиги бар бейтаптарда

2.7 күн (AUC — 3.52 ЭБ/мл/күн).

Өзгөчө популяциялар

Онкаспардын фармакокинетикасын бейтаптардын белгилүү бир популяцияларында расмий изилдөө үчүн көзөмөлгө алынган изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. Клиникалык изилдөөлөрдүн маалыматтарын колдонуу менен Онкаспар препараты үчүн популяциянын фармакокинетикалык анализи КЛЛ07P4 (IV), DFC1 11-001 (IV), жана CCG-1962 (IM) көрсөткөндөй, клиренстин кеңдиги (түз сызыктуу жана каныккан) пропорционалдуу ДБА жогорулаган, ал эми таралуу көлөмү – анча көп эмес ДБА жогорулаган. Бул талдоо эркек жана аял бейтаптардын ортосундагы фармакокинетикалык параметрлер боюнча статистикалык маанилүү айырмачылыктарды көрсөткөн эмес.

Онкаспардын фармакокинетикасына бөйрөктүн жана боордун бузулушунун таасири изилденген эмес. Пэгаспаргаза бөйрөк менен бөлүнүп эмес, жогорку молекулалуу белок болуп саналат. Ушуга байланыштуу, бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда Онкаспар дарысынын фармакокинетикасынын өзгөрүшү болжолдонгон эмес.

Онкаспар препаратынын метаболизмдин протеолиттик ферменттер кыргыштарда бардык жерде болгондуктан, боордун так ролу белгисиз. Бирок, боордун иштешинин пачарлашы Онкаспар менен клиникалык жактан маанилүү көйгөй жаратышы күтүлбөйт.

Улгайган курактагы бейтаптарда препаратты колдонуу боюнча маалыматтар жок.

5.3. Клиникалыкка чейинки коопсуздук маалыматтары

Онкаспардын эки дозалык формасын, инъекция жана инфузия үчүн эритмени даярдоо үчүн лиофилизатты фармакокинетикалык/фармакодинамикалык эмес клиникалык салыштыруу иттерде 500 ЭБ/кг ылдамдыкта препараттын бир жолу жана көп жолу кан тамыр киргизилген дозаларынан кийин жүргүзүлгөн. Төмөндө инъекция жана инфузия үчүн эритмени изилдөөлөрдүн натыйжалары келтирилген.

Курч уулуулук

Пэгаспаргазанын абдан жогорку бир жолку интраперитонеалдык дозалары (25 000– 100 000 ЭБ/кг дене салмакта) 14 % чыккандын өлүмүн козгошкон. Ошол эле дозаларда препаратты киргизүү бир аз гепатотоксидик таасири менен коштолгон. Жагымсыз реакцияларга салмак жоготуу, пилоэрекция жана активдүүлүктүн төмөндөшү кирет. Көк боордун массасынын азайышы дарынын потенциалдуу иммуносупрессивдүү таасиринин белгиси болушу мүмкүн.

500 ЭБ / кг дене салмагына чейин пэгаспаргазаны бир дозада кан тамырга киргизүү келемиштерде жана иттерде жакшы кабыл алынган.

Көп жолку колдонууда уулуулук

Пэгаспаргаза 400 ЭБ/кг/күн IP менен дарыланган келемиштерге жүргүзүлгөн 4 жумалык изилдөөдө көзөмөл тобу менен салыштырганда тамак-ашты колдонуу жана дене салмагынын азайышы байкалган.

Чыккандарга жүргүзүлгөн 3 айлык изилдөөдө пэгаспаргазды 500 ЭБ/кг чейин дозада ичин кабыл алуу же булчуңга киргизүүдө дарынын эң жогорку дозасын алган жаныбарларда гана боор клеткаларында кичине өзгөрүүлөргө алып келген.

2 жума бою жумасына 1200 ЭБ/кг пэгаспаргаза менен дарыланган иттерде салмак кошуунун убактылуу басылышы жана жалпы лейкоциттердин санынын убактылуу азайышы байкалган. Ар

бир төртүнчү итте глутамат-пируват трансаминназа активдүүлүгүнүн осүшү да байкалган.

Иммуногендүүлүк

10.5 ЭБ/жеке жума сайын дозада пэгаспаргаза жана иммуногендик мамиле менен чычкандарды 12 жумалык изилдөөдө, эч кандай иммуногендик жооп аныкталган эмес.

Репродуктивдүү уулуулук

Пэгаспаргаздын репродуктивдүү уулуулугуна изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

L-аспарагиназанын эмбриотоксиндигин изилдөөдө кош бойлуулуктун 6-15-күнүнө чейин препарат менен дарыланган келемиштерде препараттын тератогендик потенциалынын белгилерин аныктады.

Байкалган таасирлердин өнүгүшүнө алып келбеген максималдуу дозасы (NOEL), тератогендик таасир үчүн 300 МБ/кг кан тамырға куюну түзгөн. Препаратты коёндорго 50 или 100 МБ/кг дозада кан тамырға гестациянын 8-чиден 9-чу күнгө карай берүүдө тубаса кемтиги бар жашоого жөндөмдүү эмбриондордун пайда болушу менен коштолгон.

NOEL кеңдиги аныкталган эмес. Препаратты терапевтикалык доза диапозонуна киргизүүдө көптөгөн пороктун өрчүүсү жана эмбриондордун өлүмү байкалган. Төрөткө жана төрөткө чейин жана төрөттөн кийинки өнүгүүгө таасири боюнча изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

Канцерогендүүлүк, мутагендүүлүк, төрөткө тийгизген таасири

Пэгаспаргаздын канцерогендүүлүгүн узак мөөнөттүү изилдөөлөр жана анын жаныбарлардын тукумдуулугуна тийгизген таасирин изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

Salmonella typhimurium штаммдарын колдонуу менен Эйме тести пэгаспаргазанын мутагендүү потенциалын аныктаган эмес.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫК КАСИЕТТЕР

6.1. Көмөкчү заттардын тизмеси

Сахароза

Натрий дигидрофосфат моногидраты

Натрия гидрофосфат гептагидрат

Натрий хлориди

Натрия гидроксиди (рН 7.4 кө жеткирүү үчүн)

Хлордуу суутек кислотасы (рН 7.4 кө жеткирүү үчүн)

6.2. Далжелбестиги

Бул дары препараттын 6.6 бөлүмүндө айтылгандардан башка дары препараттары менен аралаштырууга болбойт.

6.3. Жарактуулук мөөнөтү (сактоо мөөнөтү)

Ачылбаган флакон

3 жыл.

Калыбына келтирилбеген эритме

Химиялык жана физикалык туруктуулугу 25°C төмөн аба табында 24 саат бою колдонулганда далилденген. Микробиологиялык көз каранган алганда, эгерде калыбына келтирүү ыкмасы микробдук булгануу коркунучун алдын албаса, анда препарат дароо колдонулушу керек.

Болбосо, дары препараты менен иштеген персонал сактоонун узактыгы жана шарттары үчүн жоопкерчилик тартат.

Аралаштырылган эритме

2°Сден 8°Сга чейин 48 саат бою колдонулганда химиялык жана физикалык туруктуулугу көрсөтүлгөн. Микробиологиялык көз караштан алганда, препарат дароо колдонулушу керек. Болбосо, дары препараты менен иштеген персонал колдонуудан мурун сактоонун узактыгы жана шарттары үчүн жоопкерчилик тартат; сактоо убактысы 2°Сден 8°Сге чейинки аба табында 24 сааттан ашпоого тийиш, эгерде эритүү/суюлтуу көзөмөлгө алынган жана тастыкталган асептикалык шарттарда жүргүзүлбөсө.

6.4. Сактоо үчүн өзгөчө алдын алуу этияттык чаралар

2 ден 8 °С га чейинки аба табындагы муздаткычта сактоо керек.

Тондурууга болбойт.

Дары препаратын калыбына келтирүүдөн жана суюлтуудан кийин сактоо шарттары үчүн 6.3 бөлүмүн караңыз.

6.5. Мүнозу жана биринчи таңгакчанын камтылышы

3750 ЭВ препарат нейтралдуу айнектеги 5 мл көлөмдүү флакондо (тип I), бутылкаучуктан жасалган резина тыгынды менен жабылган жана алюминий капкак жана тытуучу тасмасы бар полипропиленден жасалган бурмалоочу капкак менен кыстырылган.

Таңгакчада препараттын саны: 1 флакон колдонуу боюнча нускамасы менен бирге картон кутучага салынган.

6.6. Колдонулган дары препаратын же башка препаратты колдонгондон кийин алынган калдыктарды жок кылуу боюнча атайын сактык чаралары жана препараттары менен башка манипуляциялар

Бул дары каражаты байланышта дүүлүктүрүүчү таасир берини мүмкүн. Бул жагынан алганда, лиофилизат өтө этияттык менен колдонулушу керек. Препараттын бууларын ингаляциялоодон же териге жана былжыр челге (айрыкча көзгө) тийбеңиз; териге, былжыр челге же көзгө тийген учурда аларды 15 минутадан кем эмес убакытка көп суу менен чайкаңыз. Онкаспарды калыбына келтиргенден кийин кан тамырга же булчуңга куюу керек. Лيوфилизатты куюудан мурун инъекция үчүн 5,2 мл суу менен кайра калыбына келтирүү керек (4.2. бөлүмдү караңыз).

Колдонуу боюнча нускама

1. Персонал дары препараты менен иштөөнү жана аны кантти жылдыруу керектигин үйрөтүшү керек (кош бойлуу кызматкерлер бул дары препараты менен иштөөдөн четтетилиши керек).
2. Асептикалык шарттар сакталышы керек.
3. Шишикке каршы каражаттарды туура колдонуунун жол-жоболору сакталышы керек.
4. Онкаспар препараты менен иштөөдө бир жолу колдонулуучу кол каптарды жана коргоочу кийимдерди колдонуу сунушталат.
5. Препаратты куюу үчүн же тазалоо үчүн колдонулган бардык жабдуулар, анын ичинде кол каптар, жогорку аба табында өрттөлүүчү жогорку кооптуу медициналык таштанды баштыктарына салынышы керек.

Калыбына келтирүү

1. Инъекция үчүн 5.2 мл сууну флаконго 21 калибрдеги ийнеси бар шприцтин жардамы менен куюлат.
2. Лиофилизат кайра калыбына келгенге чейин флаконду акырын айлантуу керек.
3. Калыбына келтиргенден кийин эритме тунук, түссүз жана көзгө көрүнгөн механикалык аралашмаларды камтыбашы керек. Эгерде калыбына келтирилген эритме бүдөмүк же анда тунма болсо, аны колдонбоңуз. Эритмени чайкабаңыз.
4. Эритме 25°C дан төмөн аба табында сакталганда кайра калыбына келтирилгенден кийин 24 сааттын ичинде колдонулушу керек.

Колдонуу

1. Парентералдык дары каражаттарын колдонуудан мурун бөлүкчөлөрдүн бар-жоктугун текшерүү керек, көзгө көрүнгөн бөлүкчөлөрү жок тунук, түссүз эритмени гана колдонуу керек.
2. Дары каражатын кан тамырга же булчунга куюу керек. Эритмени акырындык менен куюу керек.

Булчунга инъекциялар үчүн көлөмү балдар жана өспүрүмдөрдө 2 мл ден, чоңдордо 3 мл ден ашыпоого тийиш.

Кан тамыр ичине куюу үчүн калыбына келтирилген эритмени 100 мл натрий хлоридинин эритмесинде 9 мг/мл (0.9%) же инъекция үчүн 5% глюкоза эритмесинде суюлтуу керек. Суюлтулган эритмени натрий хлоридинин 9 мг/мл эритмесинин же 5% глюкоза эритмесинин уланып жаткан инфузиясына кошууга болот, ошондуктан эритме 1-2 сааттын ичинде киргизилет. Онкаспарды киргизүүдө бир эле кан тамырга башка дары каражаттарды киргизүүгө болбойт (4.2. бөлүмдү караңыз).

Суюлтулгандан кийин эритмени дароо колдонуу керек. Эгерде дароо колдонуу мүмкүн болбосо, суюлтулган эритмени 2-8 °C аба табында максимум 48 саатка сактоого болот (6.3. бөлүмдү караңыз).

Таштандыларды утилизациялоо

Онкаспар препараты бир гана жолу куюу үчүн арналган. Бардык калган дары препаратын жана калдыктарды белгиленген тартипте утилдештирүү керек.

7. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮН КАРМООЧУ

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс. Карно көч., 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France

7.1. Каттоо күбөлүгүн кармоочунун окүлү

Керектөөчүлөрдүн арыз-доолорун төмөнкү дарекке багыттоо керек:

Россия Федерациясы

«Сервье» АК

Дареги: 125196, Москва ш., Лесная көч., 7-үй.

7/8/9-кабат

Тел.: +7 (495) 937-0700

Факс: +7 (495) 937-0701

Кыргыз Республикасы жана Казакстан

Республикасы

«Сервье Казакстан» ЖЧШ

Дареги: 050020. Алматы ш., Достык пр.

310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Беларусь Республикасы

“Les Laboratoires

Servier” УАК (Француз Республикасы)

Беларусь Республикасында

Дареги: 220030, Минск ш.. Мясникова көч.. 70.«Норд» бизнес борбору

303-кеңсе

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Армения Республикасы

«Лаборатории Сервье» өкүлчүлүгү

Дареги: 0001. Ереван ш.. Северный проспекти 1.

Тел.: +374 (10) 50 50 74

8. КАТТОО КУБӨЛҮГҮНҮН НОМЕРИ

ЛП-№(000545)-(РГ-RU)ЛП-№ 000545 -ГП-KZ

ЛП-№ 000545 -ГП-KG

ЛП-№ 000545 -ГП-BY

ЛП-№ 000545 -ГП-AM

9. БИРИНЧИ ЖОЛУ КАТТАЛГАН КҮНҮ (КАТТООНУ, КАЙРАДАН КАТТООНУ ТАСТЫКТОО)

Биринчи каттоо күнү:

Россия Федерациясында 04.02.2022

Казакстан Республикасында 21.02.2022

Кыргыз Республикасында 28.02.2022

Беларусь Республикасында 01.03.2022

Армения Республикасында 09.03.2022

10. ТЕКСТТИ КАЙРАДАН КАРАП ЧЫККАН КҮНҮ

Онкаспар препаратынын жалпы мүнөздөмөсү Евразия экономикалык биримдигинин маалымат порталында маалыматтык-коммуникациялык «Интернет» <https://ecc.eacunion.org/> тармагында жеткиликтүү.