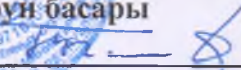


БЕКИТЕМ
Кыргыз Республикасынын
Саламаттык сактоо министрлигинин
алдындагы Дары каражаттары
жана медициналык буюмдар
департаментинин
директорунун орун басары
Кысанов Т.А. 
«17» февраль 2024-ж.

ДАРЫ КАРАЖАТЫНЫН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

▼ Бул дары каражаты кошумча мониторингдөөнү талап кылат. Ал коопсуздугу боюнча жаңы маалыматты аныктоого мүмкүндүк берет. Биз саламаттык сактоо системасынын кызматкерлерине бардык күмөн саналган жагымсыз реакциялары тууралуу билдирүү өтүнүчү менен кайрылабыз. Жагымсыз реакциялары тууралуу билдирүү тартиби 4.8. бөлүмүндө көрсөтүлгөн.

1. ДАРЫ КАРАЖАТЫНЫН АТАЛЫШЫ

Онкаспар, 750 ЭБ/мл, булчуңга куюу жана инфузиялоого эритмени даярдоо үчүн лиофилизат

2. САПАТТЫК ЖАНА САНДЫК КУРАМЫ

Таасир берүүчү зат: пэгаспаргаза*

Ар бир флакон 3750 ЭБ** пэгаспаргазаны камтыйт.
Калыбына келгенден кийин 1 мл эритме 750 ЭБ пэгаспаргазаны камтыйт.

* Пэгаспаргаза *Escherichia coli* микроорганизми, монометоксиполиэтиленгликоль менен синтезделүүчү нативдик L-аспарагиназа коваленттик конъюгаты болуп эсептелет. **Бир ЭБ минутасына 1 мкмоль аммонийди бөлүп чыгаруу үчүн зарыл болгон ферменттин өлчөмү 7,3 рН жана 37 °С аба табында эсептелет.

Дары каражатынын активдүүлүгү жана натыйжалуугун ошол эле фармадарылык топко тиешелүү башка пэгилирленген же пэгилирленген эмес препараттар менен салыштырууга болбойт (толук маалыматты 5.1. бөлүмүнөн караңыз).

Көмөкчү заттардын толук тизмеги 6.1. бөлүмүндө көрсөтүлгөн.

3. ДАРЫНЫН ТҮРҮ

Булчуң ичине куюу жана инфузиялоо үчүн эритмени даярдоо үчүн лиофилизат.
Ак же дээрлик ак түстөгү борпоң масса.
Калыбына келгенден кийин: тунук, түссүз, көрүнгөн бөлүкчөлөрү жок эритме.

4. КЛИНИКАЛЫК МААЛЫМАТТАР

4.1. Колдонууга көрсөтмө

Онкаспар чоң адамдарга жана төрөлгөндөн баштап 18 жаш куракка чейинки балдарга башка шишикке каршы препараттар менен айкалышта курч лимфобласттык лейкозду (КЛЛ) дарылоо үчүн көрсөтүлгөн.

4.2. Дозалоо режими жана колдонуу жолу

Онкаспар препаратын дайындоо жана куюу шишикке каршы дары каражаттарын колдонуу тажрыйбасы бар дарыгер же медициналык кызматкер тарабынан жүргүзүлүшү керек. Аны ылайыктуу реанимациялык шаймандары бар стационар шартында гана куюу керек. Препаратты куюунун бардык мезгили бою бейтапка кандайдыр-бир жагымсыз реакцияларына дыкат көзөмөл жүргүзүү зарыл (4.4. бөлүмүн караңыз).

Дозалоо режими

Онкаспар препараты адатта бириктирилген химиялык дарылоо курамында башка шишикке каршы препараттар менен дайындалат (4.5. бөлүмүн караңыз).

Сунушталган премедикация

Инфузия, ошондой эле өтө сезгичтик менен байланышкан реакциялардын тобокелдигин жана оордугун төмөндөтүү үчүн премедикация катарында бейтаптарга Онкаспарды куйганга чейин 30–60 минута мурда парацетамол, H-1 гистаминдик рецепторлордун блокатору (мисалы, дифенгидрамин) жана H-2 гистаминдик рецепторлордун блокатору (мисалы, фамотидин) дайындалат (4.4. бөлүмүн караңыз).

18 ден ≤ 21 жашка чейинки курактагы чоң бейтаптар

Дене үстүнүн аянты (ДҮА) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ жана $18 \leq 21$ жаш курактагы бейтаптар үчүн сунушталган дозасы ар бир 14 күндө м^2 дене үстүнүн аянтына 2500 МЕ пэгаспаргазаны (3,3 мл Онкаспар препаратына барабар) түзөт.

> 21 жаш курактагы чоң бейтаптар

Эгерде башкасы көрсөтүлбөсө, 21 жаштан жогорку курактагы чоң бейтаптар үчүн сунушталган дозасы ар бир 14 күндө (2,67 мл Онкаспар препаратына барабар)/ м^2 дене үстүнүн аянтына 2000 МЕ пэгаспаргазаны түзөт.

Дарылоону кийинки пэгаспаргазаны куюунун алдында аныкталган сывороткалык аспарагиназа активдүүлүгү боюнча көзөмөлдөсө болот. Эгерде аспарагиназа активдүүлүгү максаттуу маанисине жетпесе, башка аспарагиназа препаратына өтүү мүмкүндүгүн кароого болот (4.4. бөлүмүн караңыз).

Өзгөчө топтогу бейтаптар

Бөйрөк функциясынын бузулуулары бар бейтаптар

Пэгаспаргаза жогору молекулярдуу массасы бар белок болуп эсептелгендиктен, ал бөйрөк аркылуу бөлүнүп чыкпайт, ошондуктан бөйрөк функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга дозасын түзөтүүнүн зарылдыгы жок.

Боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптар

Боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга дозасын түзөтүү талап кылынбайт.

Улгайган бейтаптар

65 жаштан жогорку курактагы бейтаптарга препаратты колдонуу тууралуу маалыматтар чектелген.

Балдар

Төрөлгөндөн 18 жашка чейинки курактагы балдар

Дене үстүнүн аянты (ДҮА) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ бейтаптар үчүн сунушталган дозасы ар бир 14 күндө м^2 дене үстүнүн аянтына 2500 МЕ пэгаспаргазаны (3,3 мл Онкаспар препаратына барабар) түзөт.

Дене үстүнүн аянты $<0,6 \text{ м}^2$ балдарга ар бир 14 күндө кг дене салмагына 82,5 МЕ пэгаспаргаза (0,1 мл Онкаспар препаратына барабар) дозасында куюу керек.

Колдонуу жолу

Препаратты колдонордун алдында же аны менен колдонууда керектелүүчү этияттык чаралары

Цитотоксиндик препараттар менен иштөө боюнча маалымат 6.6. бөлүмүндө келтирилген

Онкаспар препаратын булчуң ичине (б/и) же кан тамыр ичине (к.т/и) инфузиялоонун жардамы менен куюуга болот.

Анча чоң эмес көлөмдө куюу үчүн артыкчылыктуу жолу болуп булчуң ичине куюу эсептелет. Булчуң ичине дайындоодо Онкаспар препаратынын бир убакта куюучу көлөмү балдарда жана өспүрүмдөрдө 2 мл жана чоң адамдарда 3 мл жогору болбошу керек. Препараттын чоң өлчөмүн куюу зарылдыгында аны ар кайсы жерге бир нече жолу инъекциялоо жолу менен куюу керек.

Онкаспар препаратын кан тамыр ичине инфузиялоодо 100 мл 0,9 % натрий хлорид эритмеси же 5 % декстроза (глюкоза) эритмеси 1-2 саат бою тамчылатып куюлушу керек.

Суюлтулган эритмени буга чейин жүргүзүлгөн инфузияга же 0,9% натрий хлоридинин эритмеси же 5% декстроза (глюкоза) эритмеси менен кошууга болот. Башка дары каражаттарын Онкаспар препараты сыяктуу эле кан тамыр ичине инфузиялоо үчүн системада куюуга болбойт.

Бул дары каражатын калыбына келтирүү жана суюлтуу боюнча нускамалар 6.6. бөлүмүндө көрсөтүлгөн.

4.3. Каршы көрсөтмөлөр

6.1. бөлүмүндө саналган пэгаспаргазага же көмөкчү заттарынын кайсы бирине өтө сезгичтик.

Оор боор алсыздыгы (кан сары суусундагы билирубиндин концентрациясы нормасынын жогорку чегинен 3 эседен көп жогору; нормасынын жогорку чегинен 10 эседен көп жогору трансаминаз активдүүлүгү).

Таржымалында L-аспарагиназа менен дарылоого байланышкан оор тромбоздор. Таржымалында панкреатиттин, анын ичинде мурдагы L-аспарагиназа менен дарылоого байланышкан болушу (4.4. бөлүмүн караңыз).

Таржымалында L-аспарагиназа менен дарылоого байланышкан оор геморрагиялык оорлошуулар (4.4. бөлүмүн караңыз).

4.4. Өзгөчө көрсөтмөлөр жана колдонуудагы этияттык чаралар

Онкаспар препаратын ар бир жолу куюуда бейтапка препараттын кайсы сериясы колдонулгандыгы тууралуу маалыматты сактоо үчүн бейтапка препараттын аталышын жана сериясынын номерин каттоо сунушталат.

Аспарагиназага антитела

Антителалардын аспарагиназага потенциалдуу нейтралдаштыруучу активдүүлүгүнө байланыштуу аларды иштеп чыгуу аспарагиназа активдүүлүгүн төмөндөтүү менен коштолушу мүмкүн. Мындай учурларда аспарагиназанын башка препаратына өтүү мүмкүндүгүн кароо керек.

Аспарагиназанын активдүүлүгүнүн тез төмөндөшүн жокко чыгаруу үчүн сары суудагы же кан плазмасындагы аспарагиназа активдүүлүгүн аныктоо керек.

Өтө сезгичтик

Дарылоонун жүрүшүндө пэгаспаргазага өтө сезгичтик реакциясы, анын ичинде жашоо үчүн коркунучтуу анафилаксия, *E.coli/ден* алынган аспарагиназа дары каражаттарына жогору сезгичтиги бар бейтаптарда дагы өрчүшү мүмкүн. Башка өтө сезгичтик реакцияларына ангионевротикалык шишимик, эриндердин шишимиги, көздөрдүн шишимиги, эритема, артериялык басымдын төмөндөшү, колко карышуусу, энтигүү, кычышуу жана бөртмө кириши мүмкүн (4.3. жана 4.8. бөлүмдөрүн караңыз).

Онкаспар препаратын куйганга чейин 30–60 минута мурда бейтаптарга премедикация жүргүзүлүшү керек (4.2. бөлүмүн караңыз).

Этияттык чаралары катарында бейтап препаратты куйгандан кийин бир саат бою көзөмөл алдында болушу керек; анафилаксияны дарылоо үчүн реанимациялык шаймандар жана башка зарыл каражаттар жеткиликтүү болушу керек (адреналин, кислород, кан тамыр ичине куюу үчүн глюкокортикостероиддер ж.б.). Олуттуу өтө сезгичтик реакциялары бар бейтаптарга Онкаспар препаратын куюуну токтотуу керек (4.3. жана 4.8. бөлүмдөрүн караңыз). Симптомдорунун оордук деңгээлине жараша, дарылоо катарында антигистаминдик препараттарды, глюкокортикостероиддерди жана вазопрессордук дары каражаттарын куюу талап кылынышы мүмкүн.

Уйку безине таасири

Онкаспар препаратын алган бейтаптарда панкреатит, анын ичинде өлүмгө алып келген геморрагиялык жана некротикалык өрчүшү байкалган (4.8. бөлүмүн караңыз).

Бейтаптар панкреатиттин белгилери жана симптомдору тууралуу маалымдар болушу керек, алар дарылабаса өлүмгө учуратышы мүмкүн.

Панкреатиттин өрчүшүнө күмөн саноодо Онкаспар препараты менен дарылоо токтотулушу керек; панкреатит диагнозу тастыкталса, Онкаспар препараты менен дарылоону калыбына келтирүүнүн кажети жок.

Уйку безинин баштапкы сезгенүү белгилерин аныктоо үчүн сывороткалык амилаза жана/же липаза активдүүлүгүн тез-тезден көзөмөлдөө керек. Онкаспар препаратын жана преднизолонду бир убакта колдонууда глюкозага көтөрүмдүүлүктүн бузулушу байкалгандыктан, кандагы глюкоза концентрациясын көзөмөлдөө керек.

Коагулопатия

Пэгаспаргазаны алган бейтаптарда олуттуу тромботикалык көрүнүштөр, анын ичинде сагитталдык синустун тромбозу өрчүшү мүмкүн (4.8. бөлүмүн караңыз). Оор тромбоздору бар бейтаптарга Онкаспар препаратын куюуну токтотуу керек.

Пэгаспаргазаны алган бейтаптарда протромбиндик убакыт (ПУ), жарым жартылай тромбопластиндик убакыт (ЖТУ) жана гипофибриногенемия көбөйүшү байкалышы

мүмкүн. Коагуляция көрсөткүчтөрүн дарылоонун башталышында жана мезгил-мезгили менен дарылоо мезгилинде жана андан кийин, өзгөчө ацетилсалицил кислотасы жана стероиддик эмес сезгенүүгө каршы каражаттар сыяктуу антикоагулянттык таасири бар башка дары каражаттарын бир убакта колдонууда (4.5. бөлүмүн караңыз), же метотрексат, даунорубин, глюкокортикостероиддерди камтыган схема боюнча бир убакта химиялык дарылоодо көзөмөлдөө керек. Фибриногендин айкын төмөндөшүндө же антитромбин III (АТIII) жетишсиздигинде ылайыктуу алмаштыргыч дарылоону колдонуу мүмкүндүгүн кароо керек.

Остеонекроз

Препаратты глюкокортикостероиддер менен бирге колдонууда остеонекроз (аваскулярдык некроз) балдарда жана өспүрүмдөрдө, көбүнчө кыздарда белгиленген гиперкоагуляциянын оорлошуулары болушу мүмкүн (4.5 жана 4.8. бөлүмдөрүн караңыз). Ошондуктан остеонекроздун бардык клиникалык белгилерин/симптомдорун аныктоо максатында бала жана өспүрүм курактагы бейтаптарды дыкат көзөмөлдөө сунушталат. Дарылаган дарыгердин клиникалык чечими КЛЛ дарылоо жана колдоочу дарылоонун принциптери боюнча клиникалык сунуштамаларга ылайык пайда/коркунучун жекече баалоонун негизинде ар бир бейтапты дарылоо планын аныкташы керек.

Боорго таасири

Башка гепатотоксиндүү дары каражаттары менен Онкаспар препаратын айкалыштырып дарылоо боорго оор токсиндүү таасир бериши мүмкүн.

Онкаспар препаратын гепатотоксиндүү препараттар менен дайындоодо, өзгөчө боор функциясынын бузулуулары болушунда этияттыкты сактоо зарыл. Боор функциясынын көрсөткүчтөрү тарабынан өзгөрүүлөрдү аныктоо үчүн бейтаптарга көзөмөл жүргүзүү керек.

L-аспарагиназа дарылоосу менен айкалышта тирозинкиназа басандаткычтары (мисалы, иматиниб менен) дарылоо филадельфиялык хромосомасы бар бейтаптарда, гепатотоксиндүүлүктүн өрчүү коркунучун жогорулатат. Бул нерсени Онкаспар препаратын мындай бейтаптарга колдонуу тууралуу маселени кароодо эске алуу керек.

Гипербилирубинемиянын өрчүү коркунучунан улам дарылоону баштардын алдында жана ар бир дозасын куярдын алдында билирубиндин концентрациясын көзөмөлдөө сунушталат.

Борбордук нерв системасына таасири

Онкаспар препараты менен бириктирилген дарылоо борбордук нерв системасына токсиндүү таасир бериши мүмкүн. Энцефалопатия өрчүгөн учурлар тууралуу маалымдалган (анын ичинде калыбына келме арткы лейкоэнцефалопатия синдрому) (4.8. бөлүмүн караңыз).

Онкаспар препараты борбордук нерв системасы тарабынан уйкусуруу, аң сезимдин чаташуусу, карышуулар сыяктуу бузулууларды жана симптомдорду пайда кылышы мүмкүн. Бейтаптар өзгөчө эгерде Онкаспар препараты нейротоксиндүү дары каражаттары менен айкалышта колдонулса бул симптомдорун аныктоо үчүн дыкат көзөмөл алдында болушу керек (винкристин жана метотрексат сыяктуу; 4.5. бөлүмүн караңыз).

Миелосупрессия

Пэгаспаргаза түз же кыйыр миелосупрессияны пайда кылышы мүмкүн (метотрексат же 6-меркаптоурин сыяктуу башка дары каражаттарынын миелосупрессивдүү таасирин

өзгөртүп). Ошентип, Онкаспар препаратын колдонуу инфекциялык оорулардын өрчүү коркунучун көбөйтүүгө алып келиши мүмкүн.

Айлануучу лимфобласттардын санынын азайышы көбүнчө байкалат, ал эми лейкоциттердин нормасындагы же абдан төмөн өлчөмү көбүнчө дарылоону баштагандан кийин биринчи күндөрү байкалат. Бул сары суудагы заара кислотасынын концентрациясынын айкын жогорулашы менен байланыштуу болушу мүмкүн. Зааракычкыл нефропатия өрчүшү мүмкүн. Дарылык таасирин көзөмөлдөө үчүн бейтаптын чучук зат же четки кан көрсөткүчтөрүн дыкат көзөмөлдөө зарыл.

Гипераммониемия

Аспарагиназа аспарагиндин жана глутаминдин аспарагин жана глутамин кислотасына тез айланышына түрткү берет, мында аммоний эки реакциянын тең кыйыр продуктусу болуп эсептелет (5.1. бөлүмүн караңыз). Андыктан, аспарагиназаны кан тамыр ичине куюу препаратты куйгандан кийин сары суудагы аммоний концентрациясын дароо жогорулатууга алып келиши мүмкүн.

Гипераммониемиянын симптомдору көбүнчө өтмө мүнөздү алып жүрөт жана аларга төмөнкүлөр кириши мүмкүн: окшуу, кусуу, баш оору, баш айлануу жана бөртмө. Оор учурларда боор функциясынын бузулуулары бар же жок энцефалопатия өрчүшү мүмкүн, өзгөчө улгайган адамдарда, бул жашоо үчүн кооптуу болушу жана өлүмгө учуратышы мүмкүн. Гипераммониемия симптомдору болушунда аммоний концентрациясын дыкат көзөмөлдөө керек.

Контрацепция

Онкаспар препараты менен дарылоо мезгилинде жана аны токтоткондон кийин кеминде 6 ай бою ичүүчү контрацептивден сырткары контрацепциянын ишенимдүү ыкмаларын колдонуу керек. Ичүүчү контрацептивдер жана пэгаспаргазанын ортосундагы өз ара кыйыр таасирин жокко чыгарууга болбой тургандыктан, ичүүчү контрацептивдерди колдонуу контрацепциянын ылайыктуу ыкмасы болуп эсептелбейт (4.5. жана 4.6. бөлүмдөрүн караңыз).

Натрийдин курамы

Бул препарат дозасында 1 ммоль натрийди (23 мг) камтыйт, башкача айтканда, курамында натрий жок.

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

Кан сары суусундагы белоктордун концентрациясын пэгаспаргазанын төмөндөтүшү кан сары суусундагы белоктор менен байланышкан башка дары каражаттарынын токсиндүүлүгүн көбөйтүүгө алып келиши мүмкүн.

Мындан сырткары, белок синтезин жана клеткалардын бөлүнүшүн басаңдатып, пэгаспаргаза таасир этүү механизмин ишке ашыруу үчүн клеткалардын бөлүнүшүн талап кылган башка дары-дармектердин, мисалы, метотрексаттын механизмин бузушу мүмкүн. Метотрексат жана цитарабин Онкаспар препараты менен өз ара аракеттениши мүмкүн: алардын мурунку колдонулушу пагаспаргазанын таасирин синергетикалык жактан күчөтүшү мүмкүн. Эгерде бул препараттар Онкаспар препаратын куйгандан кийин колдонулса, пэгаспаргазанын таасири антагонисттик жактан алсырашы мүмкүн.

Пэгаспаргаза белок синтезине жана боордун иштешине, ошондой эле цитохром P450 системасынын ферменттери менен өз ара аракеттениши белгилүү болгон башка химиялык дарылоо препараттары менен биргеликте колдонууга тийгизген таасирин эске алганда, башка дары каражаттарынын зат алмашуусуна жана бөлүнүп чыгышына таасир этиши мүмкүн. Онкаспар препаратын колдонуу кан уюгучтук факторлорунун ар кандай концентрация маанилери коштолушу мүмкүн. Бул кан агууга жана/же тромбозго жакындыктын өрчүшүнө түрткү бериши мүмкүн. Ошондуктан кумарин, гепарин сыяктуу антикоагулянттарды бир убакта дайындоодо, ошондой эле, дипиридамол, ацетилсалицил кислотасы же стероиддик эмес сезгенүүгө каршы каражаттарды же метотрексат, даунорубицин, глюкокортикостероиддерди камтыган химиялык дарылоо схемасын бир убакта дайындоодо этияттыкты сактоо зарыл.

Глюкокортикостероиддерди (мисалы, преднизолон) жана пэгаспаргазаны бир убакта колдонууда коагуляция (мисалы, фибриногендин төмөндөшү жана антитромбин III жетишсиздиги) көрсөткүчтөрүнүн өзгөрүшү айкыныраак болушу мүмкүн.

Пэгаспаргаза балдарга жана өспүрүмдөргө аларды бирге колдонууда, дексаметазондун экспозициясынын потенциалдуу көбөйүшүнөн улам анын кыздарда пайда болуу жогорураак коркунучу менен глюкокортикостероиддерден пайда болгон остеонекроздун өрчүү коркунучун жогорулатышы мүмкүн (4.4. жана 4.8. бөлүмдөрүн караңыз).

Винкристинди түзмө-түз пэгаспаргаза менен дарылоо мезгилине чейин же дарылоо мезгилинде колдонуу пэгаспаргазанын токсиндүүлүгүн көбөйтүшү мүмкүн. Винкристиндин алдында Онкаспар препаратын куюу винкристиндин нейротоксиндүүлүгүн көбөйтүүгө алып келиши мүмкүн. Андыктан, винкристин токсиндүүлүгүнүн көрүнүштөрүн азайтуу үчүн Онкаспар препаратына чейин 12 сааттан кем эмес убакыт мурда куюу керек.

Пэгаспаргазанын гепатотоксиндүүлүгүнөн улам пэгаспаргаза жана ичүүчү контрацептивдердин ортосундагы кыйыр өз ара таасирин жокко чыгарууга болбойт, бул ичүүчү контрацептивдердин боор клиренсинин бузулушуна алып келиши мүмкүн. Ошондуктан Онкаспарды ичүүчү контрацептивдер менен бир убакта колдонуу сунушталбайт. Бала төрөө потенциалы бар аялдарга контрацепциянын башка ыкмаларын колдонуу керек (4.4. жана 4.6. бөлүмдөрүн караңыз).

Тирүү вакциналар менен бир убакта эмдөө негизги оорунун жана бириктирилген химиялык дарылоо өзгөчөлүктөрү менен пэгаспаргазанын иммуносупрессивдик таасири менен байланышкан оор инфекциялык оорулардын өрчүү коркунучунун көбөйүшүнө алып келиши мүмкүн (4.4. бөлүмүн караңыз). Ошондуктан тирүү вакциналар менен эмдөө лейкозду дарылоо толук токтотулгандан кийин 3 айдан эрте эмес жүргүзүлүшү керек.

4.6. Фертилдүүлүк, кош бойлуулук жана бала эмизүү

Бала төрөө потенциалы бар аялдар (эркектер жана аялдардагы контрацепция)

Эркек жана аял жынысындагы бейтаптар дарылоо мезгилинде жана Онкаспар препараты менен дарылоону токтоткондон кийин кеминде 6 ай бою натыйжалуу бойго бүтүрүүгө каршы каражаттарды колдонушу керек. Ичүүчү бойго бүтүрүүгө каршы каражаттар жана пэгаспаргазанын ортосундагы кыйыр өз ара таасирлерин жокко чыгарууга болбой тургандыктан, ичүүчү контрацепция бул клиникалык абалда жеткиликтүү коопсуз ыкма болуп эсептелбейт. Бала төрөө потенциалы бар аялдар ичүүчү бойго бүтүүгө каршы

каражаттардан сырткары ишенимдүү контрацепция ыкмаларын колдонушу керек (4.4. жана 4.5. бөлүмдөрүн караңыз).

Кош бойлуулук

L-аспарагиназаны кош бойлуу мезгилде колдонуу тууралуу маалыматтар жетишсиз. Онкаспар препаратын кош бойлуу аялдарга колдонуу тууралуу маалыматтар жок. Пэгаспаргазаны жаныбарларга колдонууда репродуктивдик функциясына изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес, бирок L-аспарагиназаны изилдөөлөрдө тератогендик таасири аныкталган (5.3. бөлүмүн караңыз). Ушул себептен жана препараттын фармакологиялык касиеттеринен улам, Онкаспарды аялдын клиникалык абалы пэгаспаргаза менен дарылоону талап кылган учурлардан сырткары кош бойлуу мезгилде колдонууга болбойт.

Бала эмизүү

Пэгаспаргазанын эне сүтү менен бөлүнүп чыгышы тууралуу маалыматтар жок. Препараттын фармакологиялык касиеттеринен улам, эне сүтү аркылуу препаратты алуу менен байланышкан жаңы төрөлгөн жана ымыркайларга карата коркунучун жокко чыгарууга болбойт. Этияттык чаралары катарында Онкаспар препараты менен дарылоо мезгилинде бала эмизүү токтотулушу керек жана бул препаратты колдонууну токтоткондон кийин гана калыбына келтирилиши мүмкүн.

Фертилдүүлүк

Пэгаспаргазанын фертилдүүлүккө таасирине изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

4.7. Унаа каражаттарын башкаруу жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө таасири

Онкаспар препараты унаа каражаттарын башкаруу жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө олуттуу таасир берет. Онкаспар препаратын химиялык дарылоо үчүн башка дары каражаттары менен бирге алган бейтаптарда төмөнкү жагымсыз реакциялары катталган: уйкусуроо, аң сезимдин чаташуусу, баш айлануу, эстен тануу, карышуулар. Онкаспар препаратын ичүү мезгилинде бейтаптарга эгерде аларда унаа каражатын айдоо жана механизмдерди башкаруу жөндөмдүүлүгүн төмөндөтүшү мүмкүн болгон тигил же бул жагымсыз реакцияларынын болушу белгиленсе, унаа каражатын айдоого жана механизмдерди башкарууга болбой тургандыгын айтуу керек (4.4. бөлүмүн караңыз).

4.8. Жагымсыз реакциялары

Коопсуздук профилинин резюмеси

Бул бөлүмдө сүрөттөлгөн жагымсыз реакциялары изилдөөлөрдү жүргүзүүдө жана КЛЛ бар бейтаптарга Онкаспар препаратын каттоодон кийинки колдонууда аныкталган. Препараттын коопсуздук профили салыштыруу препараты катарында Онкаспар препаратын 2500 Е/м² дозада кан тамыр ичине колдонуу менен рандомизирленген, контролдонгон, проспективдүү, ачык көп борборлуу изилдөөлөрдүн негизинде түзүлгөн (DFCI 11-001 жана AALL07P4 изилдөөлөрү). Мындан сырткары, Онкаспар препаратынын коопсуздук профилин түзүүдө, ошондой эле препаратты булчуң ичине куюу менен изилдөөлөрдүн маалыматтары эске алынган (CCG-1962 жана CCG-1991 изилдөөлөрү) (5.1. бөлүмүн караңыз).

Онкаспар препаратын колдонуу мезгилинде көбүрөөк кездешкен жагымсыз реакцияларына (10 % ашык жыштык менен кеминде 2 изилдөөдө белгиленген) аланинаминотрансфераза

активдүүлүгүнүн жогорулашы, аспартатаминотрансфераза активдүүлүгүнүн жогорулашы, кандагы билирубин концентрациясынын жогорулашы, жарым жартылай тромбопластин убактысынын узарышы, гипертриглицеридемия, гипергликемия жана фебрилдик нейтропения кирген.

DFCI 11-001 жана AALL07P4 изилдөөлөрүндө 5% ашык жыштык менен Онкаспар препаратын колдонуу мезгилинде көбүрөөк кездешкен оор жагымсыз реакцияларына (3-жана 4-дөңгээлдеги оордукта) аланинаминотрансфераза активдүүлүгүнүн жогорулашы, аспартатаминотрансфераза активдүүлүгүнүн жогорулашы, кандагы билирубин концентрациясынын жогорулашы, фебрилдик нейтропения, гипергликемия, липаза активдүүлүгүнүн жогорулашы жана панкреатит кирген.

Жагымсыз реакциялардын таблицалык резюмеси

Жагымсыз реакциялар жана алардын кездешүү жыштыгы 1-таблицада көрсөтүлгөн. Кездешүү жыштыгы төмөнкүдөй негизде аныкталат: абдан тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$ жана $< 1/10$), көп эмес ($\geq 1/1000$ жана $< 1/100$), сейрек ($\geq 1/10\,000$ жана $< 1/1000$), абдан сейрек ($< 1/10\,000$), жыштыгы белгисиз (бармаалыматтар боюнча баалоо мүмкүн эмес).

1-таблица

Онкаспар препаратын колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакцияларынын жыйынтык таблицасы

Системалык-органдык класс	Жагымсыз реакциялар
Инфекциялар жана инвазиялар	Тез-тез: Инфекциялар, сепсис
Кан жана лимфатикалык система тарабынан бузулуулар	Абдан тез-тез: Фебрилдик нейтропения Тез-тез: Аз кандуулук, коагулопатия Жыштыгы белгисиз: Чучук зат жетишсиздиги
Иммундук система тарабынан бузулуулар	Абдан тез-тез: Өтө сезгичтик реакциялары, бөрү жатыш, анафилактикалык реакция Жыштыгы белгисиз: Анафилактикалык шок
Зат алмашуу жана тамактануу бузулуулары	Абдан тез-тез: Табиттин төмөндөшү, гипергликемия Тез-тез: Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия Жыштыгы белгисиз: Диабеттик кетоацидоз, гипогликемия
Психиканын бузулушу	Жыштыгы белгисиз: Аң сезимдин чаташуусу
Нерв системасы тарабынан бузулуулар	Тез-тез: Карышуулар, четки мотордук нейропатия, эстен тануу Сейрек: Калыбына келме арткы лейкоэнцефалопатия синдрому Жыштыгы белгисиз: уйкусуруо, титирөө*

Кан тамыр тарабынан бузулуулар	Абдан тез-тез: Эмболия** Тез-тез: Тромбоз*** Жыштыгы белгисиз: Мээ кан айлануусунун курч бузулушу, кан агуу, жогорку сагитталдык синус тромбозу
Дем алуу системасы, көкүрөк клеткасынын органдары жана орто көңдөй тарабынан бузулуулар	Тез-тез: Гипоксия
Ашказан-ичеги бузулуулары	Абдан тез-тез: Панкреатит, ич өтүү, ичтин оорушу, окшуу Тез-тез: Кусуу, стоматит, асцит Сейрек: Геморрагиялык панкреатит, некроздоочу панкреатит Жыштыгы белгисиз: Уйку без псевдокисталары, паротит*
Боор жана өт бөлүп чыгаруу жолдору тарабынан бузулуулар	Тез-тез: Гепатотоксиндүүлүк, боор стеатозу Сейрек: Боор клеткаларынын некрозу, сарык, холестаз, боор алсыздыгы
Тери жана тери алдындагы ткандар тарабынан бузулуулар	Абдан тез-тез: Бөртмө Жыштыгы белгисиз: Токсиндүү эпидермалдык некролиз*
Булчуң, скелет жана байланыштыргыч ткандар тарабынан бузулуулар	Тез-тез: Кол-буттун оорушу
	Жыштыгы белгисиз: Остеонекроз (4.4 жана 4.5 бөлүмдөрүн караңыз)
Бөйрөк жана заара бөлүп чыгаруу жолдору тарабынан бузулуулар	Жыштыгы белгисиз: Курч бөйрөк алсыздыгы*
Жалпы бузулуулар жана куйган жердеги реакциялар	Жыштыгы белгисиз: Дене табынын жогорулашы
Лабораториялык жана инструменталдык маалыматтар	Абдан тез-тез: Дене салмагынын төмөндөшү, гипоальбуминемия, аланинаминотрансфераза концентрациясынын жогорулашы, аспартатаминотрансфераза концентрациясынын жогорулашы, гипертриглицеридемия, кандагы фибриноген концентрациясынын төмөндөшү, липаза концентрациясынын жогорулашы, амилаза концентрациясынын жогорулашы, активдешкен жарым жартылай тромбопластин убактысынын узарышы, кандагы билирубин концентрациясынын жогорулашы Тез-тез: протромбиндик убакыттын узарышы, эл аралык нормалдашкан катыштын жогорулашы, гипокалиемия, кандагы холестерин концентрациясынын жогорулашы,

	<p>гипофибриногенемия, гамма-глутамил трансфераза концентрациясынын жогорулашы</p> <p>Жыштыгы белгисиз: Кандагы мочевиная концентрациясынын жогорулашы, пэгаспаргазага антителанын иштелип чыгышы, нейтрофилдер санынын төмөндөшү, тромбоциттер санынын төмөндөшү, гипераммониемия</p>
--	--

* Бул класстагы аспарагиназанын башка препараттарын колдонууда байкалган жагымсыз реакциялары

** Өпкө артериясынын, веноздук тромбоздун, кол-бут кан тамырларынын тромбозунун тромбоэмболия учурлары жана үстүнкү кан тамырлардын тромбофлебити DFCI 11-001 изилдөөлөрүндө катталган

*** Түшүндүрмө маалымат: БНС кан тамырларынын тромбозу

Айрым жагымсыз реакцияларынын сүрөттөлүшү

Аспарагиназа менен дарылоодо төмөндөгү жагымсыз реакциялары белгиленген: Бул реакциялары пэгаспаргаза үчүн гана мүнөздүү эмес болсо дагы, алар Онкаспар препараты менен дарылоодо өрчүшү мүмкүн:

Кан жана лимфатикалык система тарабынан бузулуулар

Онкаспар препараты кан клеткаларынын үч өсүшүнүн катышуусу менен жеңил же орточо деңгээлдеги оордуктагы миелосупрессияга алып келиши мүмкүн. Оор кан агуу/канталоо жана тромбоздордун болжол менен жарым учурларында баш мээ кан тамырлары жабыркайт, бул инсультка, карышууларга, баш ооруга же эстен танууга алып келиши мүмкүн.

Нерв системасы тарабынан бузулуулар

Онкаспар препараты карышуулар жана азыраак – аң-сезимдин чаташуусу жана уйкууроо менен билинген нерв системасы тарабынан бузулууларды пайда кылышы мүмкүн (аң-сезимдин жеңил бузулушу). Сейрек учурларда калыбына келме арткы лейкоэнцефалопатия синдрому өрчүшү мүмкүн. Абдан сейрек учурларда колдун манжаларынын титиреши байкалган.

Ашказан-ичеги жолу тарабынан бузулуулар

Болжол менен бейтаптардын жарымында ашказан-ичеги жолу тарабынан жеңил жана орточо деңгээлдеги оордуктагы табиттин жоголушу, окшуу, кусуу, ичтин карышып оорушу, ич өтүү жана дене салмагынын төмөндөшү сыяктуу бузулуулар пайда болот. Көбүнчө курч панкреатит өрчүшү мүмкүн. Псевдокистанын пайда болушу тууралуу бирин-серин билдирүүлөр алынган (препараттын акыркы дозасын куйгандан кийин 4 айга чейин). Сейрек учурларда геморрагиялык же некроздоочу панкреатит өрчүйт. L-аспарагиназа менен дарылоо мезгилинде курч паротиттин бир убакта өрчүшү менен бир панкреатит учуру сүрөттөлгөн. Өлүмгө алып келүүчү геморрагиялык же некроздоочу панкреатиттин айрым учурлары катталган. Онкаспар препараты менен дарылоо мезгилинде жана бүткөндөн кийин кан сары суусундагы амилаза концентрациясынын жогорулашы байкалышы мүмкүн.

Бөйрөк жана заара бөлүп чыгаруу жолдору тарабынан бузулуулар

Сейрек учурларда L-аспарагиназа камтыган схема боюнча дарылоо мезгилинде курч бөйрөк алсыздыгы өрчүшү мүмкүн.

Тери жана тери алдындагы ткандар тарабынан бузулуулар

Тери көрүнүштөрү менен аллергиялык реакциялар пайда болушу мүмкүн. L-аспарагиназаны колдонуда бир токсиндүү эпидермалдык некролиз (Лайелла синдрому) учуру сүрөттөлгөн.

Эндокриндик система тарабынан бузулуулар

Уйку бездин эндокриндик функциясынын бузулушу көп пайда болгон, өзгөчө глюкоза зат алмашуусунун бузулушу түрүндө. Диабеттик кетоацидоз жана гиперосмолярдык гипергликемия учурлары сүрөттөлгөн, алар, эреже катары, инсулинди куюуда кеткен.

Зат алмашуу жана тамактануунун бузулушу

Кан сары суусундагы липиддер концентрациясынын чектен чыгуусу байкалган. Кан сары суусундагы липиддер концентрациясынын өзгөрүшү (көпчүлүк учурларда клиникалык симптомдору жок) өтө көп катталат. Кан сары суусундагы мочевина концентрациясынын жогорулашы көп кездешет, препараттын дозасына көз каранды эмес жана дээрлик дайыма пререналдык метаболикалык дисбаланстын белгилери болуп эсептелет.

Жалты бузулуулар жана куйган жердеги бузулуулар

Инъекциядан кийин адатта өзү өтүп кетүүчү дене табынын жогорулашы белгилениши мүмкүн.

Иммундук система тарабынан бузулуулар

Пэгаспаргазага мүнөздүү антитела аныкталган. Кээде бул өтө сезгичтик реакциясынын өрчүшү менен ассоциацияланган. Мындан сырткары, препараттын клиникалык натыйжалуулугун төмөндөтүүчү нейтралдаштыруучу антитела аныкталган. Онкаспар препаратын колдонуу мезгилинде өтө сезгичтик реакциялары, анын ичинде жашоого коркунуч келтирүүчү анафилактикалык реакциялар, ангионевротикалык шишимик, эриндердин же көздөрдүн шишимиги, эритема, артериялык басымдын төмөндөшү, колко карышуусу, энтигүү, кычышуу жана бөртмө өрчүшү мүмкүн (4.3. жана 4.4. бөлүмдөрүн караңыз).

Боор жана өт бөлүп чыгаруу жолдору тарабынан бузулуулар

Көбүнчө боор функциясынын көрсөткүчтөрүнүн чектен чыгуусу кездешет. Көбүнчө дозасына көз каранды эмес трансаминаз активдүүлүгүнүн жана кан сары суусундагы билирубиндин жогорулашы катталат. Абдан көп боор стеатозу белгилениши мүмкүн. Холестаз, сарык, боор клеткаларынын некрозу жана өлүмгө учуратуучу боор алсыздыгынын сейрек учурлары катталган. Белок синтезинин бузулушу кан сары суусундагы белок концентрациясынын төмөндөшүнө алып келиши мүмкүн. Дарылоо мезгилинде көпчүлүк бейтаптарда дозасына көз каранды эмес сывороткалык альбумин концентрациясынын төмөндөшү байкалат. Жагымсыз реакцияларынын бул типтери Онкаспар препаратын колдонууда нативдүү пэгилирленген эмес L-аспарагиназаны колдонууга окшош (тактап айтканда, нативдүү *E. coli* аспарагиназа).

Күмөн жараткан жагымсыз реакциялар тууралуу билдирүүлөр

Дары каражатынын «пайда – коркунучунун» катышын тынымсыз мониторингдөөнү камсыз кылуу максатында дары каражатын каттоодон кийин күмөн саналган жагымсыз реакциялары тууралуу билдирүү маанилүү. Саламаттык сактоо чөйрөсүндөгү адистерге дары каражатынын бардык күмөн саналган жагымсыз реакциялары тууралуу Евразия

экономикалык бирлигинин мүчө мамлекеттеринин жагымсыз реакциялар тууралуу билдирүүлөрдүн улуттук системасы аркылуу билдирүү сунушталат.

Россия Федерациясы

109012, Москва ш., Славян аянты, 4-үй, 1-курулма

Саламаттык сактоо чөйрөсүндө көзөмөл боюнча федералдык кызмат (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (499) 578 02 72, +7 (499) 578 02 20,

Факсы: +7 (499) 578 06 70

Эл. почтасы: info@roszdravnadzor.gov.ru
<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Казакстан Республикасы

010000, Астана ш., Байконыр району, А.Иманов көч., 13, «Нурсаулет 2» ББ

Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин медициналык жана фармацевтикалык контролдоо комитетинин «Дары каражаттарын жана медициналык буюмдарды экспертизалонун улуттук борбору» чарба жүргүзүү укугундагы республикалык мамлекеттик ишканасы

Тел.: +7 (717) 278 99 11

Эл. почтасы: 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 техникалар департаменти

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. почтасы: dlsmi@pharm.kg
<http://pharm.kg>

Армения Республикасы

0051, Ереван ш., Комитаса пр., 49/5

«Академик Э. Габриелян атындагы Дары каражаттарын жана технологияларды экспертизалоо илимий борбору» ЖТАК

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Дары каражаттарын мониторингдөө бөлүмү менен түз байланыш: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05

Эл. почтасы: admin@pharm.am,

vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

Беларусь Республикасы

220037, Минск ш., Товарищеский чолок көчөсү, 2а үй.

«Саламаттык сактоодо экспертизалоо жана сыноолор борбору» унитардык ишканасы

Тел.: +375 (17) 231 85 14

Факсы: +375 (17) 252 53 58

Фарм көзөмөлдөө бөлүмүнүн телефону:
+375 (17) 242 00 29

Эл. почтасы: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Ашыкча доза

Онкаспар препаратын капыстан дозасынан ашыруу учурлары тууралуу маалыматтар бар. Дозасынан ашыруудан кийин төмөнкүлөр байкалган: боор ферменттеринин активдүүлүгүнүн жогорулашы, бөртмө жана гипербилирубинемия.

Атайын антидоту жок. Дозасынан ашыруу учурларында жагымсыз реакцияларынын белгилерин жана симптомдорун аныктоо үчүн бейтаптарды дыкат көзөмөлдөө, ошондой эле зарыл болгон белгилерине жараша жана колдоочу дарылоо жүргүзүү зарыл.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК КАСИЕТИ

5.1. Фармакодинамикалык касиети

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

АТХ коду: L01XX24

Таасир берүү механизми

L-аспарагиназанын таасир берүү механизми аспарагин кислотасын жана аммонийди пайда кылуу менен L-аспарагин аминокислотасын ферментативдик бөлүүгө байланышкан. Кандагы L-аспарагин запастарынын жок калышы белок, ДНК жана РНК синтезин, айрыкча L-аспарагин синтездөөгө жөндөмдүү эмес жана анын натыйжасында апоптозго тушуккан лейкокемиялык жарылууларды басууга алып келет.

Мында нормадагы клеткалар L-аспарагинди синтездөөгө жөндөмдүү жана L-аспарагиназа ферменти менен дарылоо мезгилинде анын запастарынын тез төмөндөшүнөн азыраак деңгээлде жабыркайт. Пэгилірлөө L-аспарагиназанын ферментативдик касиеттерин өзгөртүүгө алып келбейт, бирок бул ферменттин фармакокинетикасына жана иммуногендүүлүгүнө таасир берет.

Фармакодинамикалык таасирлери

L-аспарагиназанын антилейкемиялык таасири кандагы жана жүлүн суюктугундагы (ЖС) L-аспарагин запастарынын туруктуу түгөнүшү менен байланышкан. Онкаспар препаратынын фармакодинамикалык таасири аны булчуң ичине (ССG-1962 изилдөөсү) жана кан тамыр ичине куйгандан кийин (AALL07P4 изилдөөсү) бааланган.

ССG-1962 изилдөөсүндө Онкаспар препаратынын фармакодинамикалык таасири Онкаспар препаратынын үч дозасын (ДҮА 2500 МЕ/м²) булчуң ичине — бир дозасын индукция фазасында жана эки дозасын стандарттуу коркунуч тобундагы биринчи жолу КЛЛ диагнозу аныкталган балдардагы дарылоону кечиктирүү фазасында кан сары суусундагы (n = 57) жана ЖС (n = 50) аспарагин деңгээлинин серияларын өзгөртүү жолу менен бааланган. Кан сары суусундагы аспарагин концентрациясынын төмөндөшү индукция фазасында препараттын биринчи дозасын куйгандан кийин 4-күнү аныкталган. Аспарагиндин концентрациясы көрсөтүлгөн дозасын куйгандан кийин минималдуу маанисине 10-күнү

жеткен. Кан сары суусундагы 1 мкмоль/л тегерегиндеги аспарагин концентрациясы болжол менен 3 жума сакталган. $>0,1$ МЕ/мл аспарагиназа активдүүлүгүндө аспарагиндин концентрациясы <3 мкмоль/л чейин төмөндөгөн. Дарылоого чейин 2,3 мкмоль/л түзгөн ЖС аспарагин концентрациясы 7-күнү 1,1 мкмоль/л чейин жана индукция фазасынын 28-күнү 0,6 мкмоль/л чейин төмөндөгөн (5.1.3 бөлүмдү караңыз).

AALL07P4 изилдөөлөрүндө Онкаспар препаратынын фармакодинамикалык таасири индукция жана консолидация фазасында ДҮА 2500 МЕ/м² дозада кан тамыр ичине Онкаспар препаратын алган, маалыматтарын баалоо менен жогору коркунуч тобундагы В-лимфоциттер мурдагы клеткаларынан КЛЛ бар 47 бейтапта бааланган. Кан плазмасындагы L-аспарагин концентрациясы индукция фазасында жана консолидациянын биринчи фазасында Онкаспар препаратын куйгандан кийин 24 саат ичинде сандык аныктоо чегине жетпеген деңгээлге чейин төмөндөгөн. Аспарагин запастарынын түгөнүшү болжол менен 2 жума бою сакталган. ЖС аспарагин концентрациясы индукция фазасында препаратты куйгандан кийин 4-күнү төмөндөгөн жана эреже катарында препаратты куйгандан кийин 18-күнү аныктоо чегинен төмөн бойдон калган.

Бул эки изилдөөнүн натыйжалары Онкаспар препаратын 2500 МЕ/м² дозада ДҮА булчуң ичине (CCG-1962 изилдөөдө) жана кан тамыр ичине куюу (AALL07P4 изилдөөдө) препаратты куйгандан кийин болжол менен 2 жума бою сакталган L-аспарагин запастарынын туруктуу түгөнүшүн камсыз кылгандыгын көрсөткөн.

Клиникалык натыйжалуулугу жана коопсуздугу

Онкаспар препаратынын натыйжалуулугу жана коопсуздугу КЛЛ дарылоонун биринчи линиясынын алкагында инъекция/инфузия үчүн эритме түрүндө препаратты колдонуу менен үч клиникалык изилдөөлөрдө бааланган: CCG-1962 изилдөөсүндө стандарттуу коркунуч тобундагы КЛЛ бар бейтаптарда, AALL07P4 изилдөөсүндө жогору коркунуч тобундагы КЛЛ бар бейтаптарда жана DFCI 11-001 изилдөөсүндө стандарттуу жана жогору коркунуч тобундагы КЛЛ бар бейтаптарда.

Онкаспар препаратынын натыйжалуулугу оорунун рецидивин же рефрактердүүлүгү бар жана нативдик L-аспарагиназага клиникалык байкалган аллергиялык реакциясы бар бейтаптарда *E. coli* 6 ачык изилдөөлөрдүн 94 катышуучусунан алынган бириктирилген үлгүдө бааланган (ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 жана ASP-001C/003C).

Биринчи линия (нативдик L-аспарагиназа *E. Coli*/ге өтө сезгичтиги жок КЛЛ бар бейтаптар)

Онкаспар препаратынын коопсуздугу жана натыйжалуулугу активдүү көзөмөлү бар ачык, көп борборлуу, рандомизирленген изилдөөлөрдүн алкагында бааланган (CCG-1962 изилдөөсү). Бул изилдөөлөрдө мурда дарылоо албаган КЛЛ стандарттуу тобокелдиктеги 1 ден 9 жашка чейинки курактагы педиатриялык топтогу 118 бейтап, бириктирилген дарылоо алкагында Онкаспар препараты же нативдик *E. coli* L-аспарагиназа менен дарылоо алуу үчүн 1:1 катышында рандомизирленген. Онкаспар препараты 4 жумалык индукция фазасынын 3-күнү жана ар бир эки 8 жумалык интенсификациянын узартылган фазасында 3-күнү ДҮА 2500 МЕ/м² дозада булчуң ичине куюлган. Нативдик *E. coli* L-аспарагиназа

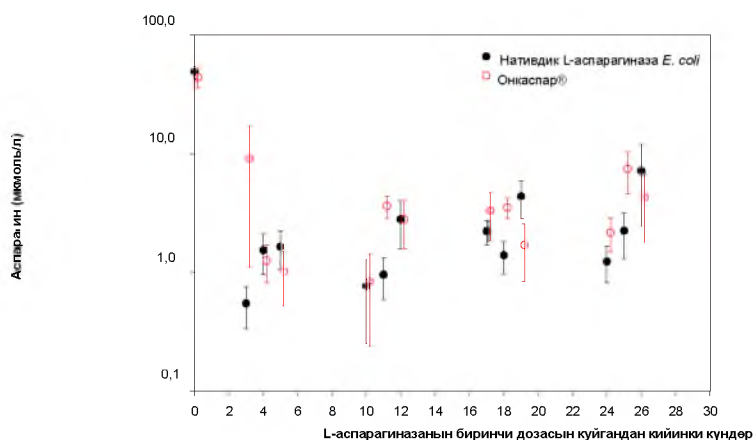
индукция фазасында жумасына үч жолу 9 доза ДҮА 6000 МЕ/м² дозада жана ар бир интенсификация фазасында 6 доза булчуң ичине колдонулган.

Натыйжалуулугун биринчи баалоо Онкаспар препаратынын тобунда жана нативдик *E. coli* L-аспарагиназа тобунда аспарагин запастарынын окшош түгөнүү демонстрациясына (айкындыгы жана узактыгы боюнча) негизделген. Изилдөөнүн протокол менен аныкталган максаты болуп кан сары суусундагы аспарагин концентрациясын 1 мкмоль/л чейин төмөндөтүү эсептелет. Бул денгээлдеги аспарагин запастары түгөнгөн бейтаптардын үлүшү дарылоонун үч фазасы бою протоколдо белгиленген бардык убакыт чекиттеринде эки дарылоо тобунда тең окшош болгон.

Дарылоонун бардык фазасында кан сары суусундагы аспарагин концентрациясы дарылоо фазасынын алкагында аспарагиназанын биринчи дозасын куйгандан кийин 4 күн бою төмөндөгөн жана Онкаспар препаратынын тобунда, ошондой эле нативдик *E. coli* L-аспарагиназа тобунда дагы болжол менен 3 жума төмөн бойдон калган. Индукция фазасында кан сары суусундагы аспарагин концентрациясынын көрсөткүчтөрү 1-сүрөттө көрсөтүлгөн. Аспарагин запастарынын түгөнүү динамикасы узартылган интенсификациянын эки фазасында тең индукция фазасындагыга окшош болгон.

1-сүрөт

ССГ-1962 изилдөөсүндөгү индукция фазасында кан сары суусундагы аспарагиндин орточо (\pm стандарттуу ката) концентрациясы



Эскертүү. Онкаспар препараты 4 жумалык индукция фазасынын 3-күнү ДҮА 2500 МЕ/м² дозада булчуң ичине колдонулган. Нативдик *E. coli* L-аспарагиназа жумасына 3 жолу ДҮА булчуң ичине 6000 МЕ/м² дозада колдонулган (индукция фазасында 9 доза).

ЖСда аспарагин концентрациясы индукция фазасында 50 бейтапта аныкталган. ЖСда аспарагиндин орточо концентрациясы дарылоо башталганга чейин 3,1 мкмоль/л түзгөн жана андан кийин Онкаспар препаратын куйгандан кийин 4- ± күнү 1,7 мкмоль/л чейин жана 25- ± 1-күнү 1,5 мкмоль/л чейин төмөндөгөн. Бул маалыматтар нативдик *E. coli* L-аспарагиназа менен дарылоо тобундагыга окшош болгон.

Онкаспар препаратынын тобунда жана нативдик *E. coli* L-аспарагиназа тобунда кесепеттери жок жашоо жөндөмдүүлүгү (КЖЖ) тууралуу маалыматтар 2-таблицада жалпыланган.

ССГ-1962 изилдөөлөрүнүн дизайны КЖЖ жыштыгы боюнча айырмачылыктарына баа берүү болжолдонгон эмес.

2-таблица

3, 5 жана 7 жылдан кийин кесепеттери жок ылайыкташып кетүү (ССГ-1962 изилдөөсү)

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

ССГ-1962 изилдөөсүндө көбүрөөк кездешкен жагымсыз реакциялары болуп инфекциялар, анын ичинде эки жашоо үчүн кооптуу инфекциялар болгон (ар бир топто 1 бейтаптан). Жыштык көрсөткүчтөрү жана 3-жана 4-деңгээлдеги оордуктагы жагымсыз реакцияларынын түрлөрү жалпысынан эки дарылоо тобунда окшош болгон. Онкаспар препаратынын тобундагы 2 бейтапта узартылган интенсификациянын биринчи фазасында аллергиялык реакциялар болгон (1-деңгээлдеги оордуктагы аллергиялык реакция жана 3-деңгээлдеги оордуктагы бөрү жатыш).

1 ден толук эмес 31 жашка чейинки курактагы мурдагы клетка В-лимфоциттеринин биринчи диагностолгон КЛЛ бар бейтаптардын катышуусу менен пилоттук изилдөө жүргүзүлгөн (AALL07P4 изилдөө). Бул ачык, контролдонгон, рандомизирленген изилдөө КЛЛ биринчи линиядагы дарылоо алкагында аларды бириктирилген химиялык дарылоо компоненти катарында колдонууда Онкаспар препараты менен эксперименталдык пегилирленген аспарагиназаны салыштыруу максатында жүргүзүлгөн. Лейкоциттердин санын тандоо критерийлерине төмөнкүлөр кирген: а) 1–10 жаш курак: лейкоциттердин саны $\geq 50\,000$ клетка/мкл; б) 10–30 жаш курак: лейкоциттердин каалаган бир саны; с) глюкокортикостероиддер менен мурдагы дарылоо: лейкоциттердин каалаган бир саны. Мурда цитотоксиндик химиялык дарылоо алган бейтаптар изилдөөгө киргизилген эмес (глюкокортикостероиддерди жана интратекалдык куюлуучу цитарабинди колдонуудан сырткары). Бул изилдөөгө 166 бейтап кирген: 54 бейтап ДҮА 2500 МЕ/м² дозада Онкаспар препараты менен дарылоо тобуна жана 111 бейтап — эксперименталдык пегилирленген аспарагиназа тобуна рандомизирленген. Онкаспар препараты Berlin-Frankfurt-Münster күчөтүлгөн протокол боюнча дарылоо алган жогору коркунуч тобундагы КЛЛ бар бейтаптарга аралык колдоочу дарылоо жана узартылган интенсификация, консолидация, индукция фазасында ДҮА 2500 МЕ/м² дозада кан тамыр ичине колдонулган. Онкаспар препараты менен дарылоо тобундагы бейтаптардын пайыздык саны минималдуу калдык оорусунун жоктугу тууралуу бааланган маалыматтарга ылайык (МКО) [чучук затта $< 0,1\%$ лейкомиялык клетка] индукция фазасынын 29-күнү 80 % (40/50) түзгөн. КЖЖ 4 жылдан

кийин жана Онкаспар препаратынын тобунда жалпы жашоо көрсөткүчү ылайыгына жараша 81,8 % (95 % ИИ: 62,9–91,7 %) жана 90,4 % (95 % ИИ: 78,5–95,9 %) түзгөн. Онкаспар препаратынын тобунда бардык оордук деңгээлдеги өтө сезгичтик реакциялары 5,8 %, анафилактикалык реакциялар — 19,2 %, панкреатит — 7,7 % түзгөн. 3-деңгээлдеги жана андан жогору оордуктагы фебрилдик нейтропения жыштыгы 15,4 % түзгөн.

Dana-Farber (DFCI) Онкология институту тарабынан жүргүзүлгөн DFCI 11-001 изилдөөсү DFCI консорциуму тарабынан сунушталган, КЛЛ үчүн базалык протокол боюнча дарылоо алган биринчи жолу КЛЛ диагностолгон 1ден толук эмес 22 жашка чейинки балдар жана өспүрүмдөр курагындагыларга Онкаспар препараты менен салыштырмалуу эксперименталдык пэгилирленген аспарагиназаны кан тамыр ичине куюу менен узакка созулган рандомизирленген, активдүү контролу бар көп борборлуу изилдөө болуп эсептелет. Бардыгы болуп 239 бейтап рандомизирленген, алардын ичинен 237 бейтап (146 эркек жана 91 аял) изилденген препарат менен дарылоо алышкан; Онкаспар препараты менен 119 бейтап 2500 МЕ/м² дозада дарылоо алышкан (КЛЛ диагнозу бар 115 бейтап). Дарылоо индукция фазасында (7-күнү) жана андан кийин 30 жумалык постиндукциялык дарылоо алкагында 2 жумада бир жолу жүргүзүлгөн. Бейтаптарды рандомизациялоо В- жана Т-клеткалык КЛЛ үчүн тобокел тобу боюнча (стандарттуу, жогору же абдан жогору коркунуч) стратификация менен жүргүзүлгөн. Индукция фазасы бүткөндөн кийин төмөн көрсөткүч тууралуу маалыматтар бааланган Онкаспар препаратынын тобундагы бейтаптардын пайыздык саны (<0,001) 32-күнү 87,9 % түзгөн (80/91). Бул изилдөөдө КЖЖ жыштыгы 1 жылдан кийин 98,0 түзгөн (95 % ИИ: 92,3–99,5), ал эми ОУ жыштыгы 1 жылдан кийин — 100 % (95 % ИИ: 100–100).

Нативдик *E. coli* L-аспарагиназага өтө сезгичтиги бар КЛЛ бар бейтаптар
Онкаспар препараты 6 ачык изилдөөдө кайталануучу же рефрактердик гематологиялык ооруларда изилденген. Бул изилдөөлөрдө таржымалында нативдик *E. coli* L-аспарагиназага клиникалык байкалган аллергиялык реакциялар тууралуу маалыматтары бар КЛЛ бар 94 бейтап Онкаспар препараты менен дарылоо алышкан. Бир бейтап Онкаспар препаратын ДУА кан тамыр ичине 250 жана 500 МЕ/м² дозаларда алган. Калган бейтаптар ДУА булчун ичине же кан тамыр ичине 2000 же 2500 МЕ/м² дозада алышкан. Бейтаптар Онкаспар препаратын монодарылоо түрүндө же көп компоненттүү химиялык дарылоонун алкагында башка препараттар менен айкалышта алышкан. Онкаспар препаратын 5 изилдөөнүн алкагында алган КЛЛ бар 65 бейтапты изилдөөдөнүн бардык мезгилинде катышкан жакшыраак терапевтик жооптун анализи толук ремиссияга 30 (46 %) бейтап, толук эмес ремиссияга — 7 (11 %) бейтап жеткендигин жана гематологиялык көрсөткүчтөрү жакшырышы — 1 (2 %) бейтапта болгондугун көрсөткөн. Онкаспар препараты менен дарылоо алган өтө сезгичтиги бар КЛЛ бар 29 бейтаптын катышуусу менен башка изилдөөдө индукция фазасынын мезгилинде жооп 11 бейтапта бааланган. Алардын ичинен 3 (27 %) бейтап толук ремиссияга, 1 (9 %) бейтап — толук эмес ремиссияга, 1 (9 %) бейтап — гематологиялык көрсөткүчтөрү жакшырышына жана 2 (18 %) бейтап — терапевтик натыйжалуулугуна жеткен. Терапевтик натыйжалуулугу болуп клиникалык жакшыруу эсептелген, ал башка жагымдуу натыйжалардын критерийлерине жооп берген эмес. Колдоочу дарылоо фазасында 19 бейтап бааланган. Алардын ичинен 17 (89 %) бейтап толук ремиссияга жеткен жана 1 (5 %) бейтапта терапевтик натыйжалуулугу байкалган.

5.2. Фармакокинетикалык касиети

Онкаспар препаратынын фармакокинетикалык касиети аспарагиназанын активдүүлүгү боюнча бааланган, ал препаратты булчуң ичине (ССG-1962 изилдөөсүндө) жана кан тамыр ичине (AALL07P4 жана DFCI 11-001 изилдөөлөрүндө) куйгандан кийин ферментативдик анализ жүргүзүү жолу менен өлчөнгөн.

ССG-1962 изилдөөлүндө аспарагиназа орточо активдүүлүгүнө инъекциядан кийин 5-күнү 1 Е/мл максималдуу чондугуна жеткен. Инъекция кылган жерде сингенден кийин препараттын орточо жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили 1,7 күндү, ал эми элиминация фазасында жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили — 5,5 күндү түзөт. Бөлүштүрүү көлөмү тең салмактуу абалда 1,86 л/м², ал эми клиренси — күнүнө 0,169 л/м² түзөт.

AALL07P4 изилдөөлөрүндө индукция фазасында 2500 МЕ/м² дозада препаратты кан тамыр ичине бир жолу куйгандан кийин фармакокинетикасынын көрсөткүчтөрү (ФК) ырааттуу алынган кан плазмасынын үлгүлөрүнүн изилдөө маалыматтарынын негизинде фармакокинетикалык анализдин камерасыз моделин колдонуу менен эсептелген. Алынган натыйжалары 3-таблицада берилген (5.1 бөлүмдү караңыз). Онкаспар препаратынын C_{max} жана AUC чондугу эркектерде, ИМТ жогорураак бейтаптарда, ошондой эле 10 жаштан жогорураак курактагы бейтаптарда төмөндөө тенденциясына ээ болушкан. Индукция фазасында Онкаспар препараттын 2500 МЕ/м² дозада кан тамыр ичине бир жолу куйгандан кийин аспарагиназа активдүүлүгү ашыгыраак же 0,1 МЕ/мл барабар 95,3 % бейтапка препаратты куйгандан кийин 18 күнгө чейин сакталган.

3-таблица

Индукция фазасында ДҮА 2500 МЕ/м² дозада Онкаспар препараттын кан тамыр ичине бир жолу куйгандан кийин фармакокинетикасынын көрсөткүчтөрү (N = 47; AALL07P4 изилдөөсү)

ФК көрсөткүчтөрү	Арифметикалык орточо (SD)
C _{max} (мМЕ/мл)*	1638 (459.1)
T _{max} (с)*	1.25 (1.08, 5.33) [†]
AUC _{0-t} (мМЕ/күн/мл)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (мМЕ/күн/мл) [†]	16570 (4810)
t _{1/2} (күндөр) [†]	5.33 (2.33)
CL (л/күн) [†]	0.2152 (0.1214)
V _{ss} (л) [†]	1.95 (1.13)

* N=47 маалыматтарын баалоого мүмкүн болгон бейтаптар.

[†] Медиана (10, 90 пайыздык). [†] N= 46 маалыматтарын баалоого мүмкүн болгон бейтаптар.

DFCI 11-001 изилдөөлөрүндө аспарагиназа активдүүлүгүн баалоо постиндукциялык дарылоо алкагында индукция фазасында жана андан кийин 2 жумада бир жолу ДҮА 2500 МЕ/м² дозада Онкаспар препараттын кан тамыр ичине бир жолу куйгандан кийин жүргүзүлгөн (5.1 бөлүмүн караңыз). Индукция фазасында кан плазмасындагы ≥ 0,1 МЕ/мл аспарагиназа активдүүлүгү 93,5 % бейтапта препаратты куйгандан кийин 18 күндүн ичинде сакталган. Постиндукциялык дарылоонун алкагында 0,4 МЕ/мл жогору аспарагиназанын азыраак (калдык) активдүүлүгү 100 % бейтаптарда 7-жумадан 25-жумага чейин сакталган. Бул натыйжалары Онкаспар препараттын ДҮА 2500 МЕ/м² дозада бир жолу жана көп жолу

(2 жумада бир жолу) колдонууда аспарагиназанын клиникалык маанилүү активдүүлүк деңгээли дозалардын ортосундагы бардык аралык ичинде сакталган (2 жума бою).

Биринчи жолу КЛЛ диагнозу аныкталган бейтаптар Онкаспар препаратын ДҮА же нативдик *E. coli* (ДҮА 25 000 МЕ/м²) же *Erwinia* (ДҮА 25 000 МЕ/м²) L-аспарагиназаны 2500 МЕ/м² дозада бир жолу булчуң ичине инъекция менен алышкан. Онкаспар препаратын кан плазмасынан жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили (5,7 күн) кан плазмасынан нативдик *E. coli* (1,3 күн) же *Erwinia* (0,65 күн) L-аспарагиназаны жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгилине салыштырмалуу олуттуу жогору болгон. *in vivo* лейкоциттердин дароо өлүү деңгээли родамин менен флуоресценция маалыматтары боюнча бардык үч L-аспарагиназа препараттары үчүн бирдей болгон.

Бир нече рецидивдери болгон КЛЛ бар бейтаптар индукциялык дарылоонун алкагында Онкаспар препаратын же нативдик *E. coli* аны алышкан. Онкаспар препараты индукция фазасынын 1 жана 15-күндөрүндө ДҮА 2500 МЕ/м² дозада булчуң ичине колдонулган. Онкаспар препаратынын кан плазмасынан жарым жартылай бөлүп чыгаруу орточо чоңдугу өтө сезгичтиги жок бейтаптарда 8 күндү (AUC — 10,35 МЕ/мл/күнүнө) жана өтө сезгичтиги бар бейтаптарда 2,7 күндү түзгөн (AUC — 3,52 МЕ/мл/күнүнө).

Өзгөчө популяциялар

Өзгөчө популяциялардагы бейтаптарда Онкаспар препаратынын фармакокинетикасын формалдык изилдөө максатында көзөмөлдөнгөн изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV), жана CCG-1962 (IM) клиникалык изилдөөлөрүнүн маалыматтарын колдонуу менен Онкаспар препараты үчүн популяциялык фармакокинетикалык анализ клиренсинин чоңдугу (сызыктуу жана каныккан) ДҮА барабар чоңойгондугун, ал эми бөлүштүрүү көлөмү – ДҮА бир аз алдыда болгондугун көрсөткөн. Бул анализ эркек жана аял жынысындагы бейтаптардын ортосунда фармакокинетикалык көрсөткүчтөрү боюнча статистикалык олуттуу айырмачылыктарды аныктаган эмес.

Онкаспар препаратынын фармакокинетикасына бөйрөк жана боор алсыздыгынын таасири изилденген эмес. Пэгаспаргаза жогору молекулярдык масса менен белок болуп эсептелет, ал организмден бөйрөк аркылуу бөлүнүп чыкпайт. Ушуга байланыштуу бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда Онкаспар препаратынын фармакокинетикасынын өзгөрүшү болжолдонбойт.

Онкаспар препаратынын зат алмашуусун ишке ашыруучу протеолитикалык ферменттер ткандарда бардык жерде бөлүштүрүлгөндүктөн, боордун так ролу белгисиз. Бирок боор функциясынын бардык начарлашы Онкаспар препаратын колдонууда клиникалык олуттуу маселелерди жаратпай тургандыгы болжолдонот.

Улгайган курактагы бейтаптарга препаратты колдонуу тууралуу маалыматтар жок.

5.3. Клиникага чейинки коопсуздук маалыматтары

500 МЕ/кг эсебинен препараттын дозасын бир жолу жана көп жолу кан тамыр ичине куйгандан кийин иттерге жүргүзүлгөн эритмени даярдоо үчүн лиофилизат жана инъекция жана инфузия үчүн эритме Онкаспардын эки дарылык түрүн фармакокинетикалык/фармакодинамикалык жактан клиникалык эмес салыштырылган. Төмөндө инъекция жана инфузия үчүн эритмени изилдөөнүн натыйжалары келтирилген.

Курч токсиндүүлүк

Пэгаспаргазанын абдан жогорку бир жолку интраперитонеалдык дозалары гана (дене салмагына 25 000–100 000 МЕ/кг) 14 % чычкандардын өлүмүнө алып келген. Ушул эле дозаларда препаратты куюу жеңил гепатотоксиндүү таасир менен коштолгон. Жагымсыз реакцияларына дене салмагын жоготуу, пилорекция жана активдүүлүгүнүн төмөндөшү кирген. Көк боор салмагынын азайышы препараттын потенциалдуу иммуносупрессивдүү таасиринин белгиси болушу мүмкүн.

Пэгаспаргазаны дене салмагына 500 МЕ/кг чейинки бир жолку дозада кан тамыр ичине куюуда келемиштерде жана иттерде көтөрүмдүүлүгү жакшы болгон.

Көп жолу колдонуудагы токсиндүүлүгү

Пэгаспаргазаны күнүгө 400 МЕ/кг дозада интраперитонеалдуу алган келемиштерге 4 жумалык изилдөө жүргүзүүдө көзөмөл тобундагыларга салыштырмалуу тамак ичүүсү жана дене салмагы төмөндөшү байкалган.

Чычкандарга 3 айлык изилдөө жүргүзүүдө пэгаспаргазаны 500 МЕ/кг чейинки дозаларда интраперитонеалдуу же булчуң ичине куюу препараттын жогорураак дозасын алган жаныбарларда гана боор клеткаларында бир аз өзгөрүүлөргө алып келген.

Дене салмагынын өсүшүн убактылуу басуу жана лейкоциттердин жалпы санынын убактылуу төмөндөшү 2 жума бою жумасына 1200 МЕ/кг дозада пэгаспаргазаны алган иттерде байкалган. Глутамат-пируват трансминаза активдүүлүгүнүн жогорулашы ошондой эле ар бир төртүнчү итте байкалган.

Иммуногендүүлүк

Пэгаспаргазаны жума сайын 10,5 МЕ/особь дозада булчуң ичине же интраперитонеалдуу алган чычкандарга жүргүзүлгөн 12 жумалык изилдөөдө иммуногендик жообу аныкталган эмес.

Репродуктивдик токсиндүүлүгү

Пэгаспаргазанын репродуктивдик токсиндүүлүгүнө изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

L-аспарагиназанын эмбриотоксиндүүлүгүнө изилдөөлөр гестациянын 6-күнүнөн 15-күнүнө чейин препаратты алган келемиштерде препараттын тератогендик потенциалын аныкташкан. Тератогендик таасири үчүн байкалган таасирлеринин (NOEL) өрчүшүнө алып келбеген максималдуу дозасы кан тамыр ичине 300 МЕ/кг түзгөн. Коёндорго гестациянын 8-күнүнөн 9-күнгө чейин кан тамырга 50 же 100 МЕ/кг дозада препаратты куюу тубаса кемтиктери өрчүшү менен жашоого жөндөмдүү эмбриондордун түзүлүшү менен коштолгон. NOEL чондугу аныкталган эмес. Көптөгөн кемтиктердин өрчүшү жана эмбриондордун өлүмү препаратты терапевтик дозасынын диапозонунда куюуда байкалган. Фертилдүүлүккө жана пери- жана постнаталдык өрчүшүнө таасирине изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

Канцерогендүүлүк, мутагендүүлүк, фертилдүүлүккө таасири

Пэгаспаргаза канцерогендүүлүгүн узак убакыт бою изилдөө жана анын фертилдүүлүккө таасирине изилдөөлөр жаныбарларда жүргүзүлгөн эмес.

Salmonella typhimurium штаммдарын колдонуу менен Эймс тести пэгаспаргазанын мутагендик потенциалын аныктаган эмес.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫК КАСИЕТИ

6.1. Көмөкчү заттарынын тизмеги

Сахароза

Натрий дигидрофосфат моногидраты

Натрий гидрофосфат гептагидраты

Натрий хлориди

Натрий гидроксиди (рН 7,4 чейин жеткиргенге чейин)

Хлорлуу водороддуу кислота (рН 7,4 чейин жеткиргенге чейин)

6.2. Сыйышпастыгы

Бул дары каражатын 6.6. бөлүмдө эскертилгенден сырткары башка дары каражаттары менен аралаштырууга болбойт.

6.3. Жарактуулук мөөнөтү (сактоо мөөнөтү)

Ачылбаган флакон

3 жыл.

Калыбына келтирилген эритме

25 °С төмөн аба табында 24 саат бою колдонууда химиялык жана физикалык туруктуулугу көрсөтүлгөн. Микробиологиялык көз караштан алганда, эгерде калыбына келтирүү ыкмасы микробдук булгануунун алдын албаса, препаратты дароо колдонуу керек. Андай кылбаган учурда препарат менен иштеген кызматкерлер сактоо узактыгына жана шартына жоопкерчилик алышат.

Суюлтулган эритме

2 °С ден 8 °С чейинки аба табында 48 саат бою колдонууда химиялык жана физикалык туруктуулугу көрсөтүлгөн. Микробиологиялык көз караштан алганда, препаратты дароо колдонуу керек. Андай кылбаган учурда препарат менен иштеген кызматкерлер колдонордун алдында сактоо узактыгына жана шартына жоопкерчилик алышат; эгерде калыбына келтирүү/суюлтуу контролдонгон жана тастыкталган асептикалык шарттарда жүргүзүлбөсө, нормасында сактоо убактысы 2 °С ден 8 °С чейинки аба табында 24 сааттан ашык болбошу керек.

6.4. Сактоодогу өзгөчө этияттык чаралар

Муздатыкта 2 ден 8 °С чейинки аба табында сактоо керек.
Тондурбаш керек.

Дары каражаты калыбына келгенден жана суюлтулгандан кийин сактоо шарты 6.3. бөлүмүндө.

6.5. Баштапкы таңгагынын сыпатталышы жана курамы

Айрып алып салуучу куру бар ачуу индикациясы менен полипропилен капкагы жана алюминий капкагы менен кысылган жана бутилкаучук резина тыгыны менен тыгындалган, 5 мл сыйымдуулуктагы (I тип) нейтралдык айнектен жасалган флакондо 3750 МЕ препарат.

Таңгактагы препараттын саны: 1 флакон колдонуу боюнча нускамасы менен бирге картон кутуда.

6.6. Колдонулган дары каражатын же дары каражатын колдонгондон кийин алынган калдыктарды жана препараттын башка манипуляцияларында жок кылууда өзгөчө этияттык чаралары

Байланышта бул дары каражаты дүүлүктүрүүчү таасир көрсөтүшү мүмкүн. Ушуга байланыштуу лиофилизат этияттык менен колдонулушу керек. Препараттын буулары менен дем алууга же аны териге жана былжырлуу чел кабыктарга (өзгөчө көздөргө) тийгизүүгө жол бербез; препарат териге, былжырлуу чел кабыктарга же көзгө түшүүсүндө аларды көп өлчөмдөгү суу менен 15 минутадан кем эмес убакыт ичинде жууңуз.

Онкаспарды препарат калыбына келгенден кийин кан тамыр ичине же булчуң ичине куюу керек. Куярдын алдында лиофилизат 5,2 мл инъекция үчүн суунун жардамы менен калыбына келиши керек (4.2. бөлүмдү караңыз).

Колдонуу боюнча нускамасы

1. Кызматкерлерге дары препаратын кандай колдонуу жана кантип аны жылдырууну үйрөтүү керек (бул дары препараты менен иштөөдөн кош бойлуу кызматкерлер четтетилиши керек).
2. Асептикалык шарттар сакталуусу керек.
3. Шишикке каршы каражаттарды туура колдонуу процедуралары сакталышы керек.
4. Онкаспар препараты менен иштөөдө бир жолку кол каптарды жана коргоочу кийимди колдонуу сунушталат.

Препаратты куюу же жыйноо үчүн колдонулган бардык инвентарлар, анын ичинде кол каптар жогору температурада күйгүзүү үчүн жогору коркунуч классындагы медициналык калдыктарды утилизациялоо үчүн каптарга салынуусу керек.

Калыбына келтирүү

1. 21 калибрдеги ийнеси менен шприцтин жардамы менен 5,2 мл инъекция үчүн суу флаконго куюлат.
2. Флаконду лиофилизат калыбына келгенге чейин этият айландыруу керек.
3. Калыбына келгенден кийин эритме тунук, түссүз болушу жана көрүнгөн механикалык бөлүкчөлөрдү камтыбашы керек.
4. Эгерде калыбына келтирилген эритме тунук эмес же анда тунма пайда болсо, аны колдонбоңуз. Эритмени чайкабаңыз.

25 °C төмөн аба табында сактоодо калыбына келтиргенден кийин 24 саат ичинде эритмени колдонуу керек.

Колдонуу

1. Парентералдык дары каражаттар куйганга чейин катуу бөлүкчөлөрдүн болушуна текшерилиши керек, тунук, түссүз көрүнгөн механикалык бөлүкчөлөрү жок гана эритме колдонулууга тийиш.

2. Дары каражатын тамыр ичине же булчуң ичине куюу керек. Эритмени жайдан куюу керек.

Балдарда жана өспүрүмдөрдө булчуң ичине инъекциялардын көлөмү 2 мл.ден жана чоң адамдарда 3 мл.ден ашпашы керек.

Тамыр ичине куюу үчүн калыбына келтирилген эритме 100 мл инъекция үчүн 9 мг/мл натрий хлорид эритмесинде же 5 % глюкоза эритмесинде эритилиши керек.

Эритилген эритме жүргүзүлүп жаткан инфузияга эритмени 1-2 саат ичинде куюу эсеби менен натрий хлорид 0,9 % (9 мг/мл) эритмеси, же 5 % глюкоза эритмеси кошулушу мүмкүн. Онкаспарды куюп жаткан убакта башка дары каражаттарын ошол бир эле тамырга куйбагыла (4.2 бөлүмүн кара).

Эриткенден кийин эритмени дароо колдонуу керек. Эгерде дароо колдонуу мүмкүн эмес болсо, эритилген эритмени 2ден 8 °С чейин аба табында 48 саат ичинде сактоого болот (6.3 бөлүмүн караңыз).

Калдыктарды утилизациялоо

Онкаспар препараты бир жолу куюу үчүн гана дайындалган. Калган бардык дары каражатын жана калдыктарын белгиленген тартипте жок кылуу керек.

7. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮНҮН ЭЭСИ

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

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

7.1. Каттоо күбөлүгүнүн эсинин өкүлү

Кардарлардын доо арыздарын төмөнкү дарекке жиберүү керек:

Россия Федерациясы

«Сервье» АК

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

7/8/9-кабат

Тел.: +7 (495) 937-0700

Факсы: +7 (495) 937-0701

Казакстан Республикасы жана Кыргыз Республикасы

«Сервье Казакстан» ЖЧШ

Дареги: 050020, Алматы ш., Достык пр. 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Беларусь Республикасы

Беларусь Республикасында «Les Laboratoires Servier» ЖАК өкүлчүлүгү (Франция Республикасы)

Дареги: 220030, Минск ш., Мясников көч., 70, 303-кеңсеси

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Армения Республикасы

«Сервье Лабораториялары»

Дареги: 0001, Ереван ш., Северный проспектиси 1, «Норд» бизнес борбору

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-ВУ

ЛП-№ 000545 -ГП-AM

9. БИРИНЧИ КАТТОО ДАТАСЫ (КАТТООНУ ТАСТЫКТОО, КАЙРА КАТТОО)

Биринчи каттоо датасы:

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 КАЙРА КАРОО ДАТАСЫ

Онкаспар дары каражатынын жалпы сыпатталышы Евразия экономикалык бирлигинин маалыматтык порталындагы «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>. маалыматтык-коммуникациялык тармагында жеткиликтүү.