Нові стандарти лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей: зміни клінічної практики для досягнення повної ремісії

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) залишається найпоширенішим онкогематологічним захворюванням дитячого віку, незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні та покращені показники виживаності пацієнтів. Тому сьогодні пріоритетним завданням онкогематології є впровадження у клінічну практику сучасних протоколів терапії ГЛЛ у дітей на основі новітніх даних і рекомендацій провідних міжнародних фахових спільнот.

Про те, як саме змінить результати лікування ГЛЛ дотримання нових стандартів лікування та протоколів, розповів **дитячий лікар-гематолог, завідувач відділення дитячої онкології, гематології та імунології Першого медичного об'єднання Львова Михайло Васильович Адиров.**

– Незважаючи на досягнуті успіхи в терапії та 5-річну виживаність на рівні 80-90%, проблема оптимізації лікування ГЛЛ не втрачає своєї актуальності. Одним з основоположних у лікуванні дітей з ГЛЛ став протокол Асоціації дитячої гематології та онкології (AIEOP) та групи Берлін-Франкфурт-Мюнхен (BFM) 2000 року. Саме ця версія лягла в основу всіх подальших оновлень протоколу AIEOP-BFM на підставі 10-річних даних і спостережень за пацієнтами. Що стосується сучасних підходів до лікування ГЛЛ в Україні, то в листопаді 2023 року затверджений національний стандарт/протокол медичної допомоги дітям з ГЛЛ з урахуванням новітніх рекомендацій AIEOP-BFM та інших провідних фахових спільнот.

Остання версія протоколу AIEOP-BFM датується 2017 роком та включає частину даних і результатів із попередніх версій. Перше, що ми імплементували з цього протоколу в національний стандарт з лікування ГЛЛ, – чотири варіанти індукційного лікування: протоколи IA, IA-CMP, IA' та IA-DEXA, які враховують імунофенотипові особливості захворювання, швидкість кліренсу бластних клітин, дають змогу зменшити кількість інфекційних ускладнень, що є першим прецедентом індивідуалізованої, але стандартизованої терапії ГЛЛ у дітей в нашій країні.

Протокол IA – стандартний протокол індукційної терапії при ГЛЛ, що включає застосування вінкристину, доксорубіцину, пегільованої аспарагінази (пегаспаргази, Онкаспар®*) і преднізолону. Модифікованою версією стандартного протоколу IA є IA-CPM, яка передбачає додавання циклофосфаміду на 10-й день. IA-CPM застосовується для пацієнтів з Т-клітинною ГЛЛ при відсутності хорошої відповіді на введення преднізолону.

Альтернативним варіантом індукційної терапії з використанням дексаметазону замість преднізолону є протокол DEXA, який призначається пацієнтам з Т-клітинною ГЛЛ за умови хорошої відповіді на преднізолонову профазу. Доведено покращення виживаності без прогресування (ВБП) у цій групі.

Таким чином, нові національні стандарти та протоколи дають змогу оптимізувати підходи до терапії пацієнтів з ГЛЛ.

Одним з важливих питань, яке потрібно брати до уваги в контексті лікування дітей з ГЛЛ, є застосування препаратів аспарагінази. Результати попередніх досліджень продемонстрували, що будь-яке порушення на етапі лікування, пов'язане з дефіцитом аспарагінази, тобто або невведення доз внаслідок токсичності, або редукція доз, або алергічна реакція, або наявність «тихої» інактивації (silent inactivation) аспаргази, значно впливають на ВБП.

Саме тому всі дослідницькі групи у світі перейшли на використання пегаспаргази як препарату першої лінії у фазах індукційного лікування і післяіндукційного лікування, оскільки саме тривалість і стабільність деплеції аспарагіну визначає фактично ефективність застосування препаратів аспарагінази, а з препаратами короткої дії цього іноді складно досягнути.

Дослідницька група ALL NOPHO в 2008 р. присвятила основну увагу вивченню впливу пегаспаргази на виживаність пацієнтів. У цьому дослідженні виконано широку молекулярну генетичну стратифікацію, яку також було включено в національний протокол. Результати дослідження ALL NOPHO продемонстрували, що основою ефективності препаратів аспарагінази є тривалий ефект деплеції аспарагіну.

Дослідники також звернули увагу на токсичність аспарагінази. Відповідно до отриманих даних, токсичність статистично неістотно відрізнялася від такої інших препаратів. Проте у пацієнтів ≥10 років був наявний вищий ризик розвитку тромботичних ускладнень, що визначає необхідність профілактичних заходів у цій віковій групі.

Пегільована аспарагіназа в пріоритеті всіх дослідницьких груп, оскільки вирізняється тривалою дією. Відповідно до сучасних даних, при застосуванні пегаспаргази її активність зберігається до 18-го дня, тобто на 14-й день терапії буде отримана деплеція аспарагіну. Ще одним важливим компонентом, за даними Австралійського звіту про лікарський засіб (Australian Public Assessment Report for pegaspargase), є пегіляція, яка фактично знижує імуногенність молекули і дає змогу запобігти «тихій» інактивації.

Відповідно до національного стандарту/протоколу, препаратом першого вибору для індукційної терапії ГЛЛ у дітей є пегільована аспарагіназа (пегаспаргаза, Онкаспар®). Цей препарат найчастіше використовується як в індукційній, так і постіндукційній фазах лікування у пацієнтів із вперше діагностованим ГЛЛ, які проходять лікування у США і Західній Європі.

Це пов'язано з тривалішим періодом напіввиведення та вищою ефективністю порівняно з нативними формами аспарагінази. Лише у разі виникнення тяжкої доведеної алергічної реакції, яка вимагає складного лікування для порятунку пацієнта, потрібно переходити на аспарагіназу ервінія кризантемі (рис.). При розвитку очікуваних проявів токсичності, які вказують на активність препарату (коагулопатія, гепатотоксичність, гіпертригліцеридемія, тромботичні ускладнення), пегаспаргазу не відміняють, але посилюють супутню терапію. Виняток – розвиток гострого панкреатиту, який є показанням до припинення терапії будь-якою формою аспарагінази. Описано успішне застосування протоколів прискореної десенсибілізації до пегаспаргази на основі використання високих розведень препарату.

Сучасні підходи до керування профілем токсичності при терапії пегаспаргазою розкрив **дитячий лікар-гематолог Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ) Олександр Андрійович Істомін.**

– Відповідно до сучасних даних, у тому числі даних Групи дитячої онкології (Children's Oncology Group), впровадження пегільованої форми аспарагінази в лікування ГЛЛ значно збільшило виживаність пацієнтів. Пегаспаргаза – фермент, який використовується для лікування ГЛЛ і лімфом. Пегаспаргазу призначають у дозі 2500 ОД/м^2 площі поверхні тіла. Механізм дії цього ензиму пов'язаний з його здатністю повністю виснажити аспарагін протягом 24 тижнів. Як наслідок – лейкемічні клітини, які втрачають аспарагін, втрачають і можливість синтезувати білок та зазнають апоптозу. Фармакокінетичні та фармакодинамічні дані свідчать, що аспарагіназа посилює хіміотерапевтичні ефекти інших агентів.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України й світу доступні декілька форм аспарагінази, зокрема пегаспаргаза, кризантаза та аспарагіназа ервінія кризантемі рекомбінантна. Кожна з форм аспарагінази має певні характеристики, зокрема, доступність і період напіввиведення.

Так, найдовшим періодом напіввиведення характеризується пегаспаргаза (Онкаспар®) – від 5,5 до 8,0 дня. Пегаспаргаза визначена як препарат пролонгованої дії, отже, вплив цього лікарського засобу буде набагато довшим, а потреба у введенні – меншою.

Наприклад, у США на даний момент перестали використовувати L-аспарагіназу через те, що пегаспаргаза є першою лінією терапії, має меншу токсичність та довшу тривалість дії.

Менеджмент токсичних ускладнень є ключовим фактором в отриманні пацієнтом з ГЛЛ необхідного обсягу лікування.

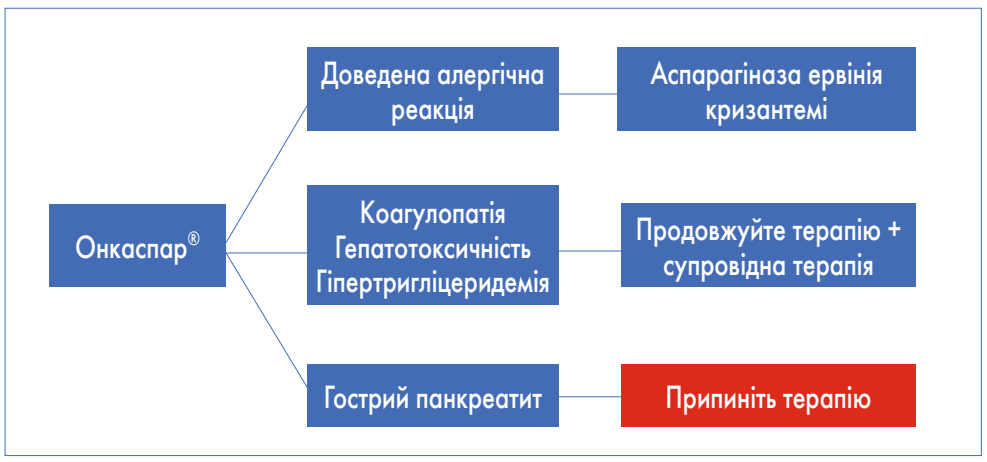


Рис. Алгоритм корекції лікування ГЛЛ при використанні пегаспаргази (Онкаспар®)

** В Україні пегільована аспарагіназа зареєстрована за торговою назвою Онкаспар®. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо – повну інформацію дивіться в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар®. Р/п № UA/18776/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021, зміни внесено наказом МОЗ України № 2258 від 15.12.2022.*

Відповідно до сучасних рекомендацій, сьогодні пегаспаргаза визначається як перша лінія терапії ГЛЛ. Аспарагіназа каталізує розпад L-аспарагіну до L-аспарагінової кислоти й аміаку в лейкемічних клітинах, що призводить до апоптозу клітин, які залежать від аспарагінового циклу. Пегільована форма аспарагінази (Онкаспар®) має пролонговану дію, забезпечує кращу активність аспарагінази в крові, зменшує імуногенність порівняно з іншими формами аспарагінази. Токсичність, спричинена аспарагіназою, виникає через різні механізми. Сучасні дані демонструють, що ефективність та, відповідно, токсичність аспарагінази прямо асоціюються з активністю ензиму в сироватці крові: чим вища активність, тим вищий ефект і більші токсичні прояви.

Пегаспаргаза має низку переваг порівняно з нативними формами, в тому числі триваліший період напіввиведення, що забезпечує стійкішу деплецію аспарагіну, вищу ефективність, підтверджену в клінічних дослідженнях, порівняно з іншими формами аспарагінази, значно меншу імуногенність і ризик «тихої» інактивації, а також менш виражений профіль токсичності.

Нещодавно презентовані результати дослідження S. Gupta та співавт. (2020), у якому оцінювали токсичні ускладнення при терапії пегаспаргазою. Відповідно до отриманих даних, припинення прийому доз аспарагінази пов'язане з нижчою ВБП.

Аспарагіназа є чужорідним білком, тому ризик розвитку реакцій гіперчутливості, починаючи від легких реакцій, пов'язаних з інфузією, до летальної анафілаксії, є досить високим. Частота гіперчутливості до аспарагінази у дорослих, зазначена в літературі, становить від 10 до 15%. Ризик розвитку гіперчутливості залежить від кратності попередніх введень препарату, форми аспарагінази,індивідуальних імунологічних особливостей та факторів ризику у пацієнта.

Порівняно з L-аспарагіназою пегаспаргаза має доведено менший профіль гіперчутливості, асоціюється з нижчою частотою розвитку антиаспарагіназних антитіл. У 2002 році Avramis та співавт. опублікували результати рандомізованого дослідження, в якому високий титр антиаспарагіназних антитіл спостерігався у 26% пацієнтів дитячого віку, котрі отримували L-аспарагіназу, порівняно лише з 2% у групі пегаспаргази. Слід зазначити, що імунна система також може виробляти антитіла, які специфічно розпізнають і зв'язуються з поліетиленгліколем. Ці антитіла корелюють із втратою терапевтичної ефективності та збільшенням побічних ефектів, здебільшого інфузійних реакцій.

Слід зазначити і ті підходи, що спрямовані на запобігання виникненню реакцій гіперчутливості. Як вказано в офіційній інструкції до препарату, пегаспаргазу (Онкаспар®) можна застосовувати шляхом внутрішньом'язової (в/м) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії, орієнтуючись безпосередньо на цільовий об'єм введеного препарату.

Вплив пегаспаргази на частоту виникнення реакцій гіперчутливості при в/в та в/м використанні тривалий час був предметом клінічних суперечок. У дослідженні за участю 318 дітей, які отримували пегаспаргазу, виявлено на 9% більше випадків гіперчутливості при в/в введенні препарату порівняно з в/м. Інститут Dana Farber зафіксував 11% випадків гіперчутливості при в/в застосуванні пегаспаргази порівняно з 9% при в/м. Втім, Burke та співавт. виявили, що частота реакцій гіперчутливості ≥3 ступеня становила 5,4% при в/м ін'єкціях порівняно з 3,2% при в/в введенні у шести дослідженнях групи COG (2003-2015).

Пегаспаргазу зазвичай застосовують в/в у 100 мл розчину натрію хлориду (0,9%) або 5% розчину глюкози шляхом 60-120-хвилинної інфузії. При в/м введенні об'єм препарату не має перевищувати 2 мл у дітей та 3 мл у підлітків і дорослих. Розведений розчин можна вливати разом із уже розпочатою інфузією розчину натрію хлориду 9 мг/мл або 5% глюкози. Слід уникати одночасного введення будь-яких інших лікарських засобів під час застосування препарату Онкаспар®.

Отже, реакції 3-4 ступеня розвиваються рідше при в/в введенні, тоді як реакції нижчого ступеня спостерігаються частіше. Також варто розуміти, що не в кожному окремому випадку можна чітко відрізнити реакцію гіперчутливості від інфузійної реакції.

У настановах Університетської клініки Балтимора Bade та співавт. звертають увагу на переваги в/в введення пегаспаргази із премедикацією парацетамолом, гідрокортизоном і дифенгідраміном для запобігання реакціям гіперчутливості. Цей самий підхід застосовується і в багатьох інших спеціалізованих установах, в тому числі в Україні. Премедикація перед введенням пегаспаргази має доведений успіх у зниженні частоти реакцій гіперчутливості пацієнтів всіх вікових груп. Це яскраво продемонстровано у дослідженні Університету Мічигану, де частота переходу з використання пегаспаргази на аспарагіназу ервінія кризантемі через гіперчутливість до впровадження протоколу премедикації становила 24%, знизившись до 6% протягом 12 місяців після його впровадження. Схожі результати у лікарні Джона Гопкінса – із 17 до 8% після імплементації протоколу премедикації.

Хоча об'єм та структура премедикації не є загальноприйнятим стандартом, у професійній спільноті існує занепокоєння, що її застосування маскує симптоми, пов'язані з наявністю антитіл. Так звана тиха інактивація по суті є імунологічною реакцією із мінімальними клінічними проявами або без них. Не доведено зв'язок між премедикацією та «тихою» інактивацією. Виникнення останньої безперечно потребує переходу на лікування альтернативними формами препарату. Обґрунтованим підходом у таких випадках є вимірювання рівня активності аспарагінази (РАА). Вимірювання РАА прямо корелює з показниками виявленої «тихої» інактивації та загальними результатами виживаності.

Варто зазначити, що вимірювання РАА, на жаль, в Україні не проводиться. Втім, навіть за таких умов застосування премедикації є клінічно виправданим, особливо в нашій країні, де доступ до таких форм, як аспарагіназа ервінія кризантемі, вкрай обмежений. Через ресурсну обмеженість далеко не всі спеціалізовані стаціонари в Україні здатні забезпечити швидкий доступ до методів інтенсивної терапії у разі виникнення реакцій гіперчутливості тяжкого ступеня.

Нижче наведено **перелік базових рекомендацій**, які, на нашу думку, мають бути дотримані **при терапії пегаспарагазою на підставі власного досвіду та міжнародних даних****.

1. Введення пегаспаргази має проводитись удень, щоб забезпечити належний нагляд персоналу у разі розвитку небажаних реакцій.

2. Варто підготувати та розмістити у визначеному місці так званий реанімаційний лист. У цьому документі формату А4 має відображатися перелік значущих симптомів, референтні значення життєвих параметрів за віком, алгоритм дій для медичних сестер щодо моніторингу та оцінки життєвих параметрів. В окремій частині листа має бути наведено перелік препаратів або методів, завчасно розрахованих доз на введення по пацієнту.

3. У палаті пацієнта завчасно має бути підготовлена так звана реанімаційна укладка: апарат Боброва, киснева маска, інгаляційні адреноміметики. Для в/в застосування: дифенгідрамін, клемастин/фамотидин, гідрокортизон, адреналін. Медичні сестри, лікарі мають бути повідомлений про місцезнаходження укладки. Зазвичай це легкодоступні, захищені від доступу дітей місця біля ліжка пацієнта.

4. Якщо пацієнт має ускладнений алергологічний анамнез, перед введенням пегаспаргази рекомендовано узгодити план дій та обговорити можливі сценарії разом із командою лікарів-реаніматологів.

5. Слід віддати перевагу в/в введенню пегаспаргази за допомогою інфузомата. У разі реакції гіперчутливості все ще зберігається можливість зупинити інфузію, не допускаючи введення повної дози препарату.

6. За 30-60 хв до початку інфузії ввести пацієнту премедикацію в об'ємі, зазначеному в таблиці.

Таблиця. **Структура препаратів для премедикації у дітей/дорослих перед введенням пегаспаргази****

Препарат	Діти	Дорослі
Парацетамол	У віковому дозуванні в/в чи перорально	1000 мг в/в або перорально
Гідрокортизон	3-5 мг/кг маси тіла в/в	100-200 мг в/в
Дифенгідрамін	Від 1 до 4 років – 10 мг старше 5 років – 20 мг в/в	20-50 мг в/в

7. Подальший менеджмент реакції має здійснюватись за шкалою CTCAE із урахуванням всіх клінічних даних і попередньо визначених дозувань препаратів.

8. Альтернативний підхід до зменшення ризику інфузійних реакцій, пов'язаних із застосуванням пегаспаргази, передбачає збільшення тривалості в/в інфузії. Зокрема, 10% пегаспаргази вводять протягом першої години, а решта 90% – протягом другої. Цей метод виявився ефективним у зменшенні реакцій, пов'язаних із гіперамоніємією, яка може викликати нудоту, блювання та висип.

Пацієнтам, у яких спостерігається реакція гіперчутливості ≥3 ступеня, включаючи анафілаксію, варто уникати повторного введення пегаспаргази. Натомість рекомендується перейти на застосування аспарагінази ервінія кризантемі, оскільки вона не спричиняє відомої перехресної реакції з продуктами, отриманими з *E. coli*, і має відповідні дозволи Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США та Європейського агентства з лікарських засобів.

Незважаючи на прогрес у терапії пегаспарагазою, керування профілем токсичності цього препарату є професійним викликом. Вирішення цього клінічного питання потребує не лише досвіду, а й подальших багатоцентрових проспективних клінічних досліджень.

У наукової спільноти досі відсутні стандартизовані підходи до менеджменту гіпербілірубінемії 2-3 ступеня. Роль L-карнітину як перспективного агента не підкріплена достатньою кількістю результатів рандомізованих досліджень.

Аспарагіназасоційований панкреатит – загрозливе для життя ускладнення, яке в розвинених стадіях потребує повного припинення терапії будь-якою формою аспарагінази. Як і патофізіологічні механізми, так і проспективні методи керування токсичністю, на жаль, на сьогодні відсутні. В окремих наукових роботах і описах клінічних випадків йдеться про застосування октреотиду для профілактики та/або лікування ускладнень з боку підшлункової залози.

Детальний опис методик виявлення та терапії асоційованих із застосуванням пегаспаргази ускладнень – окремий пласт клінічної інформації, що потребує окремого висвітлення.*** Наприкінці хочеться відзначити важливість не лише ризикадаптованих стратегій, а й мультидисциплінарного підходу.

Незважаючи на позитивну динаміку, проблема ГЛЛ у дитячому віці залишається досить актуальною. Ключовими шляхами покращення ефективності лікування є ведення пацієнтів з використанням зважених та обґрунтованих сучасних протоколів лікування і ретельний моніторинг фармакодинаміки для підбору адекватних доз лікарських засобів; пошук нових молекулярно-генетичних маркерів прогнозу; ширший доступ до інноваційних видів терапії (імунотерапії, таргетних препаратів) при рефрактерних формах; удосконалення супровідної терапії, що дозволяє уникнути летальних ускладнень під час індукції. Важливо також віддавати перевагу пегільованим формам аспарагінази, що доведено мають вищу ефективність, меншу імуногенність і довший період дії. Таким чином, перехід до персоналізованих схем терапії має стати пріоритетом оптимізації лікування ГЛЛ у дітей.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Анна Сочнєва***

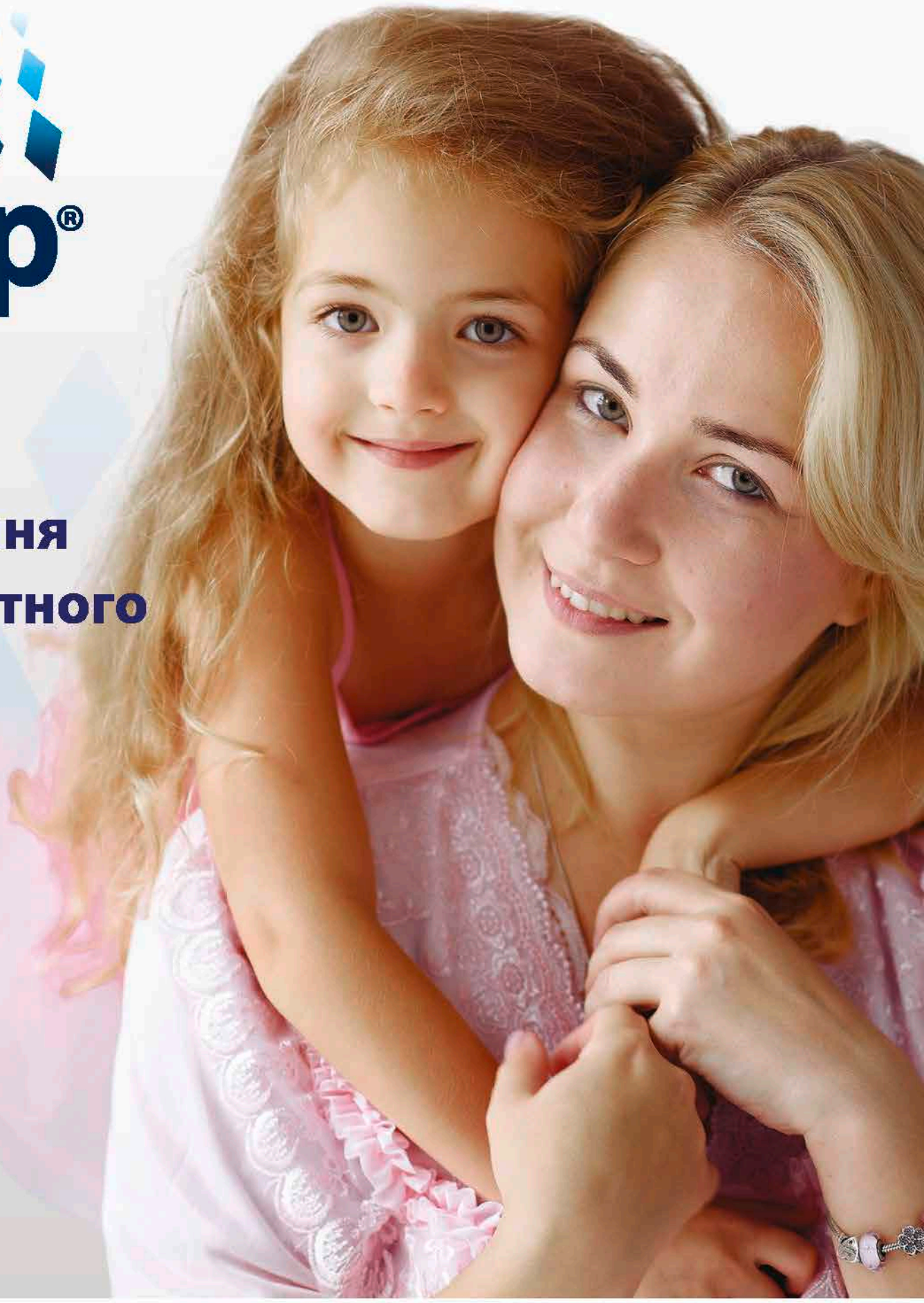
***Перелік містить дані клінічних спостережень і наданий авторами на основі інформації з їхньої клінічної практики.*

****Зареєстрований профіль безпеки та особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо – повну інформацію дивіться в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар®. Р/п № UA/18776/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021, зміни внесено наказом МОЗ України № 2258 від 15.12.2022.*

онкаспар®

пегаспаргаза

порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій



Перша лінія лікування гострого лімфобластного лейкозу[1-4]

Фото з фотобанку.

1. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо повну інформацію дивіться в діючій інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНКАСПАР® Р/п № UA/18776/01/01, Наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021; зміни внесено Наказ МОЗ України № 2258 від 15.12.2022 р. 2. NCCN. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3, 2024. 3. NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3, 2023. 4. Стандарти медичної допомоги: гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді), Наказ МОЗ України №1935 від 09.11.2023.

КОРОТКА ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар®

СКЛАД*: 1 флакон **містить 3750 МО пегаспаргази; після відновлення в** 1 мл розчину міститься 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл).

ЛІКАРСЬКА ФОРМА*: Порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА*: **Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби, інші антинеопластичні засоби,** *пегаспаргаза*. Код АТХ: L01XX24.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ*: Механізм дії Ласпарагінази полягає у ферментному розщепленні амінокислоти Ласпарагіну на аспарагінову кислоту та аміній. Нестача Ласпарагіну в крові призводить до інгібування синтезу білку, синтезу ДНК та синтезу РНК, зокрема, в лейкемічних бластних клітинах, не здатних до синтезу Ласпарагіну, через що відбувається їх апоптоз.

ПОКАЗАННЯ*: Онкаспар® показаний як компонент антинеопластичної комбінованої терапії при гострому лімфатичному лейкозі (ГЛЛ) у дітей від народження до 18 років, а також дорослих пацієнтів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ*: Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; печінкова недостатність тяжкого ступеня (рівень білірубіну у > 3 рази перевищує верхню межу норми [ВМН]; трансаміназ – у > 10 разів вищий за ВМН); серйозний тромбоз в анамнезі при проведенні попередньої терапії із застосуванням Ласпарагінази; панкреатит в анамнезі, в тому числі панкреатит, пов'язаний із попередньою терапією із застосуванням Ласпарагінази; серйозні геморагічні події в анамнезі, пов'язані із попередньою терапією із застосуванням Ласпарагінази.

*ВЗАЄМОДІЯ**: Викликане пегаспаргазою зниження вмісту білків у сироватці крові може збільшувати токсичний вплив інших лікарських засобів, які зв'язуються із білками. Взаємодія метотрексату та цитарабіну з препаратом Онкаспар® може розрізнятись: їх попереднє застосування може синергетично підсилити дію пегаспаргази. Пегаспаргаза може перешкоджати метаболічному перетворенню та виведенню інших лікарських засобів, через вплив на синтез білків та функції печінки, а також при комбінованому застосуванні з іншими хіміотерапевтичними засобами, здатними до взаємодії з CYP ізоферментами. При застосуванні препарату Онкаспар® можливе коливання вмісту факторів коагуляції. Це може сприяти розвитку тенденції до кровотечі та/або тромбозу. Отже, слід бути обережними при одночасному застосуванні антикоагулянтів, таких, як кумарин, гепарин, дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати, або при одночасному проведенні хіміотерапії із застосуванням метотрексату, даунорубіцину та кортикостероїдів. У разі одночасного введення глюкокортикоїдів (наприклад, преднізону) та пегаспаргази зміни параметрів коагуляції (зниження вмісту фібриногену та дефіциту антитромбіну III, AT III) можуть бути більш істотними. Пегаспаргаза може підвищити ризик виникнення глюкокортикоїд-індукованого остеонекрозу у дітей та підлітків при одночасному застосуванні обох препаратів, з більш високою частотою виникнення у дівчат, через потенційно вищий ризик впливу дексаметазону. При введенні вінкристину безпосередньо до або одночасно із пегаспаргазою, токсичний вплив останньої може збільшитись. При введенні засобу Онкаспар® перед вінкристином можливе збільшення нейротоксичного впливу вінкристину. Отже, вінкристин слід вводити принаймні за 12 годин до введення засобу Онкаспар®, для мінімізації токсичного впливу. Непряма взаємодія пегаспаргази та оральних контрацептивів не може бути виключена, через гепатотоксичний вплив пегаспаргази, внаслідок чого можливе зниження виведення печінкою оральних контрацептивів. Отже, одночасне застосування препарату Онкаспар® та оральних контрацептивів не рекомендоване. Жінкам дітородного віку слід використовувати інші методи контрацепції, відмінні від оральних контрацептивів. Одночасна вакцинація живими вакцинами може підвищувати ризик тяжких інфекцій, зумовлений імуносупресивною активністю пегаспаргази, наявністю основного захворювання та комбінованою хіміотерапією. З огляду на це, вакцинацію живими вакцинами слід проводити не раніше, ніж через 3 місяці після завершення повного курсу антилейкемічної терапії.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ*: Антитіла до аспарагінази: Наявність антитіл до аспарагінази може бути асоційоване із низькою активністю аспарагінази внаслідок потенційної нейтралізуючої активності цих антитіл. Реакції гіперчутливості: Реакції гіперчутливості до пегаспаргази, в тому числі із загрозливою для життя анафілаксією, можливі в період терапії, в тому числі у пацієнтів з відомою реакцією підвищеної чутливості до препаратів аспарагінази, отриманих з *E. coli*. Провести премедикацію пацієнтів за 30–60 хв. до застосування препарату Онкаспар® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Іншими реакціями гіперчутливості можуть бути ангіоневротичний набряк, набряк губ, набряк повік, еритема, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, задишка, свербіж та висипання. У випадку серйозної реакції гіперчутливості до препарату, застосування засобу Онкаспар® слід припинити.

Вплив на підшлункову залозу: При застосуванні препарату Онкаспар® повідомлялось про випадки панкреатиту, в тому числі геморагічного або некротизуючого з летальними наслідками. Пацієнтів слід інформувати щодо ознак та симптомів панкреатиту, який, при відсутності лікування, може стати причиною летальних випадків. При підозрі на панкреатит подальше застосування препарату Онкаспар® слід припинити; якщо діагноз панкреатит підтверджений, поновлювати застосування засобу Онкаспар® не слід. Коагулопатія: Можливе виникнення тромбозу серйозного ступеня, в тому числі з тромбозом сагітального синусу у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу. Застосування препарату Онкаспар® пацієнтами із тромбозом серйозного ступеня необхідно припинити. Необхідний моніторинг параметрів коагуляції до початку терапії, періодично в період терапії та після її завершення. Остеонекроз: При застосуванні глюкокортикоїдів, остеонекроз (аваскулярний некроз) є можливим ускладненням гіперкоагуляції, яке спостерігається у дітей та підлітків, з більшою частотою виникнення у дівчат. Тому рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів дитячого та підліткового віку для виявлення будь-яких клінічних ознак/симптомів остеонекрозу. На основі клінічної оцінки та оцінки користь/ризик для індивідуального пацієнта. Вплив на печінку: Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® та інших засобів гепатотоксичної дії може призвести до гепатотоксичності тяжкого ступеня. Слід бути обережними при застосуванні засобу Онкаспар® в комбінації із засобами гепатотоксичної дії, зокрема, при наявності порушення функцій печінки. Необхідний моніторинг пацієнтів для своєчасного виявлення змін параметрів функцій печінки. Вплив на центральну нервову систему: Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® може завдати токсичного впливу на центральну нервову систему. Повідомлялося про випадки енцефалопатії (в тому числі синдрому задньої оборотної лейкоенцефалопатії). Онкаспар® може спричинити ознаки та симптоми з боку центральної нервової системи у вигляді сонливості, сплутаного стану свідомості, конвульсій. Необхідний ретельний моніторинг для виявлення таких симптомів, зокрема, якщо Онкаспар® застосовують одночасно із лікарськими засобами нейротоксичної дії (такими, як вінкристин та метотрексат). Мієлосупресія: Пегаспаргаза може викликати мієлосупресію, прямо або опосередковано. Отже, застосування препарату Онкаспар® може підвищити ризик інфекцій. *Гіперамоніємія: Аспарагіназа сприяє швидкому перетворенню аспарагіну та глутаміну на аспарагінову кислоту та глутамінову кислоту, із виділенням амонію в якості спільного побічного продукту обох реакцій. Внутрішньовенне введення аспарагінази, таким чином, може викликати значне підвищення рівня амонію після введення. Симптоми гіперамоніємії часто носять транзиторний характер та можуть включати: нудоту, блювання*, головний біль, запаморочення та шкірні висипання. У тяжких випадках можливий розвиток енцефалопатії з ураженням печінки або без нього, зокрема, у пацієнтів старшого віку, які можуть загрожувати життю або призводити до летального випадку. При наявності симптомів гіперамоніємії необхідний ретельний моніторинг вмісту амонію. *Контрацепція: Слід застосовувати ефективний метод неоральної контрацепції в період терапії препаратом Онкаспар® та протягом принаймні шести місяців після завершення терапії.* Вміст натрію: Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично вільний від натрію.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ*: Жінки дітородного віку / Контрацепція для чоловіків та жінок*: Чоловікам та жінкам слід використовувати ефективні методи контрацепції в період лікування та протягом принаймні шести місяців після завершення терапії із застосуванням препарату Онкаспар®. Жінкам дітородного віку слід використовувати метод контрацепції, відмінний від оральних контрацептивів. Вагітність*: Не слід застосовувати в період вагітності. Годування груддю*: Годування груддю слід припинити на період терапії препаратом Онкаспар® і його не слід поновлювати аж до завершення лікування цим препаратом. Фертильність*.

ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ*: Онкаспар® істотно впливає на здатність керувати транспортними засобами та роботу з механізмами. Повідомлялось про такі побічні реакції у пацієнтів, які отримували Онкаспар® з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами: сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, непритомність, судоми. Пацієнтам, які отримують Онкаспар®, рекомендується не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами, якщо у них наявні ці або інші побічні реакції, які впливають на здатність керувати транспортними засобами та роботу з механізмами.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*: Онкаспар® призначається та вводиться виключно лікарями та/або спеціалістами галузі охорони здоров'я, які мають досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Препарат слід вводити виключно в лікарні, в якій наявне належне реанімаційне обладнання. Онкаспар®, як правило, застосовують у складі комбінованої хіміотерапії, разом з іншими антинеопластичними засобами. *Рекомендована премедикація.* Необхідно провести премедикацію пацієнтів парацетамолом, блокаторами H_1-рецепторів (наприклад дифенгідрамін) та блокаторами H_2-рецепторів (наприклад фамотидин) за 30–60 хв. до застосування препарату Онкаспар® для зниження ризику та ступеня тяжкості як інфузійних реакцій, так і реакцій гіперчутливості. *Діти та дорослі віком ≤21 років:* Рекомендована доза для пацієнтів з площею поверхні тіла (ППТ (BSA)) ≥ 0,6 м² та віком ≤ 21 років становить 2500 МО пегаспаргази (еквівалент 3,3 мл засобу Онкаспар®)/м² площі поверхні тіла кожні 14 днів. Для дітей з площею поверхні тіла < 0,6 м² доза становить 82,5 МО пегаспаргази (еквівалентно 0,1 мл засобу Онкаспар®)/кг маси тіла кожні 14 днів. Дорослі віком >21 років: Якщо лікар не призначив інакше, рекомендована доза для дорослих віком >21 років становить 2000 МО пегаспаргази (еквівалентно 2,67 мл засобу Онкаспар®)/м² площі поверхні тіла кожні 14 днів. Онкаспар® слід вводити в формі внутрішньом'язової (в/м) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії. При менших об'ємах переважно слід надавати внутрішньом'язовому способу введення. При введенні препарату Онкаспар® внутрішньом'язово, об'єм ін'єкції в одну ділянку не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків та 3 мл для дорослих. Якщо потрібно ввести більший об'єм, дозу слід розподіляти та вводити у кілька ділянок. Тривалість внутрішньовенної інфузії засобу Онкаспар®, як правило, становить від 1 до 2 годин, засіб вводять після розведення в 100 мл натрію хлориду, концентрацією 9 мг/мл (0,9 %) розчини для ін'єкцій або 5 % розчині глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення засобу Онкаспар®.

*ПЕРЕДОЗУВАННЯ**. ***ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ*:* **Дуже часто:** ***фебрильна нейтропенія***, реакція підвищеної чутливості, кропив'янка, анафілактична реакція, зниження апетиту, гіперглікемія, емболія, панкреатит, діарея, абдомінальний біль, нудота, шкірні висипання, зниження маси тіла, ***гіпоальбумінемія***, збільшення рівня аланін амінотрансферази, збільшення рівня ***аспартат амінотрансферази, гіпертригліцеридемія***, зниження рівня фібриногену в крові, збільшення рівня ліпази, збільшення рівня амілази, збільшення часткового активованого ***тромбопластинового часу, підвищення*** рівня білірубіну в крові. *Часто:* **Інфекційні захворювання, сепсис, анемія, коагулопатія**, **гіперліпідемія**, **гіперхолестеринемія**, судоми, периферична моторна **нейропатія**, непритомність, тромбоз, гіпоксія, **блювання**, стоматит, асцит, гепатотоксичність, **стеатоз печінки, біль в кінцівках, збільшення протромбінового часу, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, гіпокаліємія**, збільшення холестерину в крові, **гіпофібриногенемія**, збільшення вмісту гама-**глутаміл трансферази**. ***Рідко:*** **синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії, некротизуючий панкреатит, геморагічний панкреатит**, некроз печінки, жовтяниця, застій жовчі, печінкова недостатність. *Частота невідома:* **недостатність кісткового мозку, анафілактичний шок, діабетичний кетоацидоз**, гіпоглікемія, **остеонекроз**, **сплутана свідомість**, сонливість, тремор, інсульт, крововилив, тромбоз верхнього сагітального синусу, **псевдокіста підшлункової залози, паротит**, токсичний епідермальний **некроліз**, гостра ниркова недостатність, **пірексія**, збільшення рівня сечовини в крові, антитіла до **пегаспаргази**, зниження кількості **нейтрофілів**, зниження кількості тромбоцитів, **гіперамоніємія**.

УПАКОВКА*: По 3750 МО у флаконі; по 1 флакону в коробці з картону з маркуванням українською мовою; по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в стандартно-експортній упаковці з маркуванням іноземною мовою, яка міститься в коробці з картону з маркуванням українською мовою; по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в коробці з картону з маркуванням іноземною мовою зі стікером українською мовою.

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ*: За рецептом.

ВИРОБНИК*:Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

*Детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНКСАСПАР® Р/П № UA/18776/01/01; Наказ МОЗ України №1768 від 20.08.2021, зміни внесено Наказ МОЗ України № 2258 від 15.12.2022 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

SERVIER
moved by you

Імпортер: товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»: 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41.
Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua
Copyright © 2023 рік. ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені.
OSP-C1-2 (2023-2025, 2 years)-20