

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spectrila 10 000 U прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах съдържа 10 000 единици аспарагиназа (asparaginase)*.

След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 2 500 единици аспарагиназа.

Една единица (U) се дефинира като количеството ензим, необходим за да се освободи един μmol амонак в минута при pH 7,3 и 37°C.

*Произвежда се в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Spectrila е показан като компонент на комбинирана антинеопластична терапия за лечение на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при педиатрични пациенти от раждането до 18 години и възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Spectrila трябва да се предписва и прилага от лекари и медицински персонал с опит в употребата на антинеопластични продукти. Той трябва да се прилага само в болнични условия, където има налично оборудване за реанимация.

Дозировка

Spectrila обикновено се използва като част от протоколи за комбинирана химиотерапия с други антинеопластични средства (вж. също точка 4.5).

Възрастни и деца над 1-годишна възраст

Препоръчителната интравенозна доза аспарагиназа е 5 000 единици на квадратен метър (U/m^2) телесна повърхност (ТП), прилагана през два дни.

Лечението може да се проследява чрез най-ниските нива на серумната активност на аспарагиназата, измерени три дни след приложението на Spectrila. Ако стойностите на активността на аспарагиназата не успеят да достигнат целевите нива, би могло да се помисли за преминаване на друг препарат с аспарагиназа (вж. точка 4.4).

Деца на възраст 0 – 12 месеца

На базата на ограничени данни препоръчителната доза при кърмачета е както следва:

- възраст под 6 месеца: 6 700 U/m^2 ТП,
- възраст 6 – 12 месеца: 7 500 U/m^2 ТП.

Данните за ефикасност и безопасност на Spectrila при възрастни са ограничени.

Данните за ефикасност и безопасност на Spectrila във фазите след индукционното лечение са много ограничени

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Spectrila не трябва обаче да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

Има ограничени данни за лечението на пациенти, по-възрастни от 65 години.

Начин на приложение

Spectrila е предназначен за приложение само чрез интравенозна инфузия.

Дневното количество Spectrila, необходимо за един пациент, може да се разрежи в краен обем от 50-250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инфузионен разтвор. Разреденият разтвор на аспарагиназа може да се влее в продължение на 0,5 до 2 часа.

Аспарагиназа не трябва да се прилага като болус доза.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към какъвто и да е нативен (непегилиран) препарат на *E. coli*-аспарагиназа или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Панкреатит
- Тежка степен на чернодробно увреждане (билирубин > 3 пъти над горната граница на нормата [ГГН]; трансаминази > 10 пъти ГГН)
- Предварително съществуваща известна коагулопатия (напр. хемофилия)
- Анамнеза за панкреатит, сериозен кръвоизлив или сериозна тромбоза при предходна терапия с аспарагиназа.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Обща информация и проследяване

Следните животозастрашаващи ситуации могат да възникнат по време на лечението с аспарагиназа при пациенти от всички възрастови групи:

- остър панкреатит,
- хепатотоксичност,
- анафилаксия,
- нарушения на коагулацията, в това число симптоматична тромбоза, свързана с употребата на централни венозни катетри,
- хипергликемични състояния.

Преди започване на терапия трябва да се определят билирубинът, чернодробните трансминази и параметрите на коагулация (напр. частично тромбопластиново време [РТТ], протромбиново време [РТ], антитромбин III и фибриноген).

След приложението на какъвто и да е препарат с аспарагиназа се препоръчва внимателно проследяване на билирубина, чернодробните трансминази, глюкозата в кръвта/урината, параметрите на коагулация (напр. РТТ, РТ, антитромбин III, фибриноген и D-димер), амилазата, липазата, триглицеридите и холестерола.

Остър панкреатит

Лечението с аспарагиназа трябва да се прекрати при пациенти, развиващи остър панкреатит.

Остър панкреатит се развива при по-малко от 10 % от пациентите. В редки случаи възниква хеморагичен или некротизиращ панкреатит. Има единични съобщения за летален изход.

Клиничните симптоми включват коремна болка, гадене, повръщане и анорексия. Серумните нива на амилаза и липаза обикновено са увеличени, въпреки че при някои пациенти те могат да са нормални поради нарушен синтез на протеини. Пациентите с тежка степен на хипертриглицеридемия са в повишен риск да развият остър панкреатит.

Тези пациенти не трябва повече да бъдат лекувани с никакви препарати с аспарагиназа (вж. също точки 4.3 и 4.8).

Хепатотоксичност

В редки случаи се описва тежка степен на чернодробно увреждане, включително холестаза, иктер, чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност с летален изход (вж. точки 4.8 и 4.5). Чернодробните параметри трябва да се наблюдават внимателно преди и по време на лечението с аспарагиназа.

Лечението с аспарагиназа трябва да се прекъсне, ако пациентите развият тежка степен на чернодробно увреждане (билирубин > 3 пъти над горната граница на нормата [ГГН]; трансминази > 10 пъти над ГГН), тежка хипертриглицеридемия, хипергликемия или нарушение в коагулацията (напр. тромбоза на венозен синус, тежко кървене).

Алергия и анафилаксия

Поради риска от тежки анафилактични реакции аспарагиназа не трябва да се прилага като болус интравенозна инжекция.

Може да се използва предишна вътрекожна проба или малка интравенозна пробна доза. И двете процедури обаче не позволяват точно да се прогнозира кои пациенти ще получат алергична реакция.

Ако възникнат алергични симптоми, приложението на аспарагиназа трябва да се прекрати веднага и да се приложи подходящо лечение, което може да включва антихистамини и кортикостероиди.

Нарушения в коагулацията

Поради инхибирането на синтеза на протеините (понижен синтез на фактори II, V, VII, VIII и IX, протеини C и S, антитромбин III [АТ III]), причинено от аспарагиназата, могат да възникнат нарушения в коагулацията, които могат да се проявят като тромбоза, дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) или кървене. Рискът от тромбоза изглежда по-висок от риска от кървене. Описани са и симптоматични тромбози, свързани с използването на централни венозни катетри.

Приблизително половината от тромботичните събития са локализирани в мозъчните съдове. Може да възникне тромбоза на венозен синус. Ишемичните инсулти са редки. Във връзка със съдовите усложнения също се описват придобити или генетично понижени инхибитори на физиологичната коагулация (протеин С, протеин S, антитромбин). Важно е преди и по време на лечението с аспарагиназа да се оценяват често параметрите на коагулацията. В случай на понижение на АТ III трябва да се потърси съвет от специалист.

Хипергликемични състояния

Аспарагиназата може да индуцира хипергликемия като следствие от понижено производство на инсулин. Освен това тя може да понижи секрецията на инсулин от панкреасните β -клетки и да увреди функцията на инсулиновите рецептори. Обикновено синдромът е самоограничаващ се. В редки случаи обаче може да доведе до диабетна кетоацидоза. Съпътстващото лечение с кортикостероиди допринася за този ефект. Трябва внимателно да се наблюдават нивата на глюкозата в серума и урината и да се лекуват както е клинично показано.

Антинеопластични средства

При индуцираното от аспарагиназа разрушаване на туморните клетки могат да се освободят големи количества пикочна киселина, което води до хиперурикемия. Едновременното приложение на други антинеопластични лекарствени продукти допринася за този ефект. Агресивната алкализация на урината и употребата на алопуринол могат да предотвратят развитието на уратна нефропатия.

Глюкокортикоиди

По-висок риск от тромбоза по време на индукционна терапия с аспарагиназа и преднизон се наблюдава при деца с генетичен протромботичен рисков фактор (G1691A мутации на фактор V, вариация на протромбин G20210A, T677T генотип на метилентетрахидрофолат редуктаза [MTHFR], повишен липопротеин А, хиперхомоцистеинемия).

Контрацептиви

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни мерки за контрацепция по време на лечението с аспарагиназа и в продължение на 7 месеца след приключване на лечението.. Тъй като не може да се изключи непряко взаимодействие между съставките на пероралните контрацептиви и аспарагиназата, пероралните контрацептиви не се смятат за достатъчно безопасни в такава клинична ситуация (вж. точка 4.6).

Пациенти, положителни за Филадельфийска хромозома

Ефикасността и безопасността на Spectrila не са установени при пациенти, положителни за Филадельфийска хромозома.

Препоръчителни контролни прегледи за пациенти от всички възрастови групи

Активност на аспарагиназата

Може да се извърши измерване на нивата на активност на аспарагиназата в серума или плазмата, за да се изключи ускорено намаляване на аспарагиназната активност. За предпочитане е нивата да се измерват три дни след последното приложение на аспарагиназа, т.е. обикновено непосредствено преди да бъде приложена следващата доза аспарагиназа. Ниските нива на активност на аспарагиназата често се придружават от появата на антиаспарагиназа антитела. В такива случаи трябва да се обмисли преминаване на друг препарат с аспарагиназа. Трябва да се потърси съвет от специалист.

Хипоалбуминемия

В резултат от нарушения синтез на протеини нивото на серумните протеини (по-специално албумина) се понижава много често при пациенти, лекувани с аспарагиназа. Тъй като серумният протеин е важен за свързващата и транспортната функция на някои активни вещества, нивото на серумните протеини трябва да се следи редовно.

Хиперамониемия

Плазмените нива на амونيا трябва да бъдат определени при всички пациенти с необяснени неврологични симптоми или тежко и продължително повръщане. В случай на хиперамониемия с тежки клинични симптоми трябва да бъдат започнати терапевтични и фармакологични мерки, които бързо намаляват плазмените нива на амونيا (напр. ограничение на протеините и хемодиализа), „обръщат“ катаболитното състояние и увеличават отстраняването на отпадните азотни съединения, и да бъде потърсен съвет от специалист.

Синдром на обратима задна левкоенцефалопатия

Синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome – RPLS*) може да възникне рядко по време на лечение с всеки вид аспарагиназа (вж. точка 4.8). На изображение от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) този синдром се характеризира с обратими (от няколко дни до месеци) лезии/едем, главно в задната част на мозъка.

Симптомите на RPLS по същество включват повишено кръвно налягане, гърчове, главоболие, промени в психичното състояние и остро зрително нарушение (предимно кортикална слепота или хомонимна хемиянопсия). Не е ясно дали RPLS се причинява от аспарагиназата, едновременно лечение или подлежащите заболявания.

RPLS се лекува симптоматично, включително с мерки за лечение на гърчове. Може да е необходимо спиране или намаляване на дозата на едновременно прилаганите имunosупресивни лекарствени продукти. Трябва да се потърси съвет от специалист.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Общи положения

Аспарагиназата може да повиши токсичността на други лекарствени продукти чрез своето въздействие върху чернодробната функция, напр. повишена хепатотоксичност при потенциално хепатотоксични лекарствени продукти, повишена токсичност на лекарствени продукти, които се метаболизират в черния дроб или са свързани с плазмените протеини, и променена фармакокинетика и фармакодинамика на лекарствени продукти, свързани с плазмените протеини. Следователно трябва да се подхожда предпазливо при пациенти, получаващи други лекарствени продукти, които се метаболизират в черния дроб.

Чернодробните параметри трябва да се наблюдават, когато едновременно с аспарагиназа се прилагат потенциално хепатотоксични лекарствени продукти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Миелосупресивни средства

По време на лечението със съдържащи аспарагиназа схеми могат да се появят миелосупресия, потенциално засягаща и трите миелоидни клетъчни линии (еритроцити, левкоцити, тромбоцити), и инфекции. Едновременно лечение с миелосупресивни лекарствени продукти и такива, за които е известно, че са свързани с развитие на инфекции, са основни допринасящи фактори и пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на миелосупресия и инфекция (вж. точка 4.8).

Винкристин

Токсичността на винкристин може да се добави към тази на аспарагиназата, ако и двете средства се прилагат едновременно. Затова винкристин трябва да се прилага от 3 до 24 часа преди приложението на аспарагиназа, за да се сведе до минимум токсичността.

Глюкокортикоиди и/или антикоагуланти

Едновременната употреба на глюкокортикоиди и/или антикоагуланти с аспарагиназа може да повиши риска от промяна в параметрите на коагулация (вж. точка 4.4).

Това може да засили предразположението към кървене (антикоагуланти) или тромбоза (глюкокортикоиди). Ето защо е нужно да се подхожда предпазливо, когато антикоагуланти (напр. кумарин, хепарин, дипиридамол, ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти) или глюкокортикоиди се прилагат едновременно.

Метотрексат (MTX)

Установено е, че инхибирането на синтеза на протеини, вследствие на индуцираното от аспарагиназата изчерпване на аспарагина, отслабва цитотоксичния ефект на МТХ, който изисква репликация на клетките за своето антинеопластично действие. Този антагонизъм се наблюдава, ако аспарагиназата се прилага преди или едновременно с метотрексат. От друга страна антитуморните ефекти на метотрексат се засилват, когато аспарагиназа се прилага 24 часа след лечение с метотрексат. Установено е, че тази схема редуцира стомашно-чревните и хематологичните ефекти на метотрексат.

Цитарабин

Лабораторните *in vitro* и *in vivo* данни показват, че ефикасността на висока доза цитарабин се намалява от предходното приложение на аспарагиназа. Когато обаче аспарагиназата се прилага след цитарабин, се наблюдава синергичен ефект. Този ефект е най-изявен при интервал на лечение от около 120 часа.

Ваксиниране

Едновременното ваксиниране с живи ваксини повишава риска от сериозна инфекция. Ето защо имунизацията с живи ваксини трябва да се провежда най-рано 3 месеца след завършване на курса на лечение за левкемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция и да избягват бременност, докато са на лечение с химиотерапия, съдържаща аспарагиназа, и в продължение на 7 месеца след приключване на лечението. Тъй като не може да се изключи непряко взаимодействие между съставките на пероралните контрацептиви и аспарагиназата, пероралните контрацептиви не се смятат за достатъчно безопасни в такава клинична ситуация. При жените с детероден потенциал трябва да се използва метод, различен от пероралните контрацептиви (вж. точка 4.4).

Мъжете трябва да използват ефективни мерки за контрацепция и се препоръчва да не зачеват дете, докато получават аспарагиназа и в продължение на 4 месеца след приключване на лечението.

Бременност

Липсват данни за употребата на аспарагиназа при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с аспарагиназа, но проучвания с аспарагиназни препарати при мишки, плъхове, пилета и зайци показват ембриотоксични и тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Въз основа на резултатите от проучванията при животни и механизма на действие Spectrila не трябва да се употребява по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с аспарагиназа.

Кърмене

Не е известно дали аспарагиназа се екскретира в кърмата при хората. Тъй като могат да възникнат потенциално сериозни нежелани реакции при кърмачетата, приложението на Spectrila трябва да бъде прекратено по време на кърмене.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на аспарагиназата върху фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Spectrila повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, по-специално чрез своите потенциални ефекти върху нервната система и стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Основната токсичност на аспарагиназата е резултат от имунологичните реакции, причинени от експозиция на бактериалния протеин. Реакциите на свръхчувствителност варират от преходно зачервяване или обрив и уртикария до бронхоспазм, ангиоедем и анафилаксия.

Освен това лечението с аспарагиназа може да доведе до смущения в органни системи, които имат високо ниво на синтез на протеини. Пониженият синтез на протеини може да доведе преди всичко до чернодробно увреждане, остър панкреатит, намалено производство на инсулин с хипергликемия, намалено производство на съсирващи фактори (по-специално фибриноген и антитромбин III), водещо до нарушения в коагулацията (тромбоза, кървене), и понижено производство на липопротеини, водещо до хипертриглицеридемия.

Най-сериозните нежелани реакции при Spectrila включват тежки реакции на свръхчувствителност като например анафилактичен шок (редки), тромбоемболични събития (чести), остър панкреатит (чести) и тежка хепатотоксичност, напр. жълтеница, чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност (редки).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции при Spectrila (много чести) включват реакции на свръхчувствителност, хипергликемия, хипоалбуминемия, гадене, повръщане, диария, коремна болка, едем, умора и промяна в лабораторните параметри (напр. трансаминази, билирубин, липиди в кръвта, параметри на коагулацията).

Тъй като Spectrila обикновено се използва в комбинирана терапия с други антинеопластични средства, често е трудно да се направи разграничение от нежеланите лекарствени реакции на други лекарствени продукти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции, изброени в таблица 1, са получени от клиничните изпитвания със Spectrila при 125 деца с новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия, а така също и от постмаркетинговият опит при деца и възрастни с други, получени от *E. coli*, аспарагиназни препарати.

Нежеланите реакции са изброени под заглавия за честотата, първо най-честите. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата в тази таблица е определена като е използвана следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1

Системо-органен клас	Честота и нежелана реакция
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота Инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести Дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), анемия, левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Много чести Свръхчувствителност, включително зачервяване, обрив, хипотония, едем/ангиоедем, уртикария, диспнея Чести Свръхчувствителност, включително бронхоспазъм Редки Анафилактичен шок
Нарушения на ендокринната система	Много редки Вторичен хипотиреоидизъм, хипопаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Хипергликемия, хипоалбуминемия Чести Хипогликемия, понижен апетит, загуба на тегло Нечести Хиперурикемия, хиперамониемия Редки Диабетна кетоацидоза
Психични нарушения	Чести Депресия, халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система	Чести Неврологични признаци и симптоми, включително ажитираност, замаяност и сомнолентност Нечести Главоболие Редки Ишемичен инсулт, синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (RPLS), гърчове, нарушения на съзнанието, включително кома Много редки Тремор
Съдови нарушения	Чести Тромбоза, по-специално тромбоза на кавернозния синус или дълбока венозна тромбоза, кръвоизлив

Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария, гадене, повръщане, коремна болка Чести Остър панкреатит Редки Хеморагичен панкреатит, некротизиращ панкреатит, паротит Много редки Панкреатит с летален изход, псевдокиста на панкреаса
Хепатобилиарни нарушения	Редки Чернодробна недостатъчност с потенциално летален изход, чернодробна некроза, холестаза, жълтеница С неизвестна честота Чернодробна стеатоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Едем, умора Чести Болка (болка в гърба, болка в ставите)
Изследвания	Много чести Повишение на трансаминазите, билирубина в кръвта, алкалната фосфатаза в кръвта, холестерола в кръвта, триглицеридите в кръвта, липопротеините с много ниска плътност (VLDL), активността на липопротеин липазата, уреята в кръвта, амоняка, лактат дехидрогеназата в кръвта (LDH) Понижение на антитромбин III, кръвния фибриноген, холестерола в кръвта, липопротеините с ниска плътност (LDL), общия протеин Чести Повишение на амилазата, липазата, промени в електроенцефалограмата (ЕЕГ) (понижена активност на алфа вълните, повишена активност на тета и делта вълните)

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на имунната система

Spectrila може да индуцира антитела от различни класове имуноглобулини (IgG, IgM, IgE). Тези антитела могат да индуцират клинични алергични реакции, да инактивират ензимите или да ускорят елиминирането на аспарагиназата.

Алергичните реакции могат да се проявят като зачервяване, обрив, болка (болка в ставите, болка в гърба и коремна болка), хипотония, едем/ангиоедем, уртикария, диспнея, бронхоспазм до анафилактичен шок.

Вероятността от възникване на алергични реакции се увеличава с броя на приложените дози; в много редки случаи обаче реакции могат да се появят при първата доза аспарагиназа.

Повечето реакции на свръхчувствителност към аспарагиназата се наблюдават по време на последващите фази на лечението (реиндукционно лечение, забавено интензифициране).

В едно клинично изпитване при деца с новодиагностицирана ОЛЛ (проучване MC-ASP.5/ALL) е наблюдавана следната честота на алергични събития (Таблица 2).

Таблица 2: Честота на пациентите с алергични реакции (MC-ASP.5/ALL; популация за анализ на безопасността)

Група за лечение	Spectrila	Референтна аспарагиназа
Брой пациенти	97	101
Алергични реакции в рамките на 12 часа след инфузия на аспарагиназа по време на индукционното лечение	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Алергично събитие* в рамките на 24 часа след инфузия на аспарагиназа по време на индукционното лечение	16 (16%)	24 (24%)
<i>*Включително всички алергични реакции в рамките на 12 часа след инфузия на аспарагиназа и всички нежелани събития с термини по СТСАЕ синкоп (припадане), хипотония, обрив, зачервяване, пруритус, диспнея, реакция на мястото на инжектиране или обструкция на дихателните пътища в рамките на 24 часа след инфузия на аспарагиназа</i>		

Не са наблюдавани алергични реакции при никое от 12-те кърмачета < 1-годишна възраст по време на лечението със Spectrila (проучване MC-ASP.6/INF).
В случай на поява на алергични симптоми приложението на Spectrila трябва да бъде прекратено веднага (вж. точка 4.4).

Имуногенност

В проучването при деца/юноши на възраст 1–18 години с *de novo* ОЛЛ (проучване MC-ASP.5/ALL) към ден 33 на индукционното лечение 10 пациенти в групата на Spectrila (10,3 %) и 9 в референтната група (8,9 %) са оценени като позитивни за антиаспарагиназа антитела най-малко в една времева точка.

Сравним дял пациенти и в двете групи развиват антиаспарагиназа антитела преди началото на фазата на постиндукционно лечение (Spectrila 54,6 % спрямо референтна *E. coli*-аспарагиназа 52,5 %). Повечето антиаспарагиназа антитела се развиват във времеви интервал между последната инфузия на аспарагиназа в ден 33 и началото на постиндукционното лечение в ден 79.

При никое от 12-те кърмачета < 1-годишна възраст не се откриват антиаспарагиназа антитела по време на лечението със Spectrila (проучване MC-ASP.6/INF).

Хипотиреоидизъм

Има съобщения за преходен вторичен хипотиреоидизъм, вероятно причинен от понижаване на серумния тироксин-свързващ глобулин поради на индуцираното от аспарагиназата инхибиране на синтеза на протеини.

Хипоалбуминемия

В резултат от нарушения синтез на протеини нивото на серумните протеини (по-специално албумина) се понижава много често при пациенти, лекувани с аспарагиназа (вж. точка 4.4). Като следствие от хипоалбуминемията може да се появи едем.

Дислипидемия

Много често при пациенти, лекувани с аспарагиназа, се наблюдават леки до умерени промени в стойностите на кръвните липиди (напр. повишен или понижен холестерол, повишени триглицериди, повишена VLDL фракция и понижен LDL, повишена активност на липопротеин липазата), които в повечето случаи протичат без клинични симптоми. Едновременното приложение на глюкокортикостероиди може да бъде допринасящ фактор. В редки случаи обаче се съобщава за тежка хипертриглицеридемия (триглицериди > 1 000 mg/dl), което повишава риска

от развитие на остър панкреатит. Свързаната с аспарагиназата хиперлипидемия трябва да се лекува в зависимост от нейната тежест и от клиничните симптоми.

Хиперамониемия

Хиперамониемия не се съобщава често при пациенти, лекувани със съдържащи аспарагиназа лечебни схеми. Съобщава се предимно при пациенти, които страдат и от чернодробно увреждане. В много редки случаи се съобщава за тежка хиперамониемия, която може да причини неврологични нарушения като гърчове и кома.

Хипергликемия и хипогликемия

По време на лечението с аспарагиназа много често се наблюдават промени в ендокринната функция на панкреаса и се проявяват предимно като хипергликемия. Тези събития обикновено са преходни.

В редки случаи се съобщава за диабетна кетоацидоза.

При пациенти, лекувани с аспарагиназа, често се наблюдава хипогликемия, предимно без клинични симптоми. Механизмът, водещ до тази реакция, е неизвестен.

Нарушения на нервната система

Нежеланите реакции от страна на централната нервна система, наблюдавани при пациенти, лекувани със съдържащи аспарагиназа лечебни схеми, включват промени в ЕЕГ, гърчове, замаяност, сомнолентност, кома и главоболие.

Причините за тези нарушения от страна на нервната система не са ясни. Може да се наложи да се изключат хиперамониемия и тромбоза на венозен синус.

В редки случаи, по време на терапия със съдържащи аспарагиназа схеми, се наблюдава RPLS.

Стомашино-чревни нарушения

Много често при пациенти, лекувани със съдържащи аспарагиназа схеми на лечение, се наблюдават гадене/повръщане, но те обикновено са леки. Съобщава се също за анорексия, загуба на апетит, коремни крампи, диария и загуба на тегло.

При по-малко от 10 % от пациентите се развива остър панкреатит. В редки случаи възниква хеморагичен или некротизиращ панкреатит. Има отделни съобщения за летален изход.

В литературата се съобщават няколко случая на индуциран от аспарагиназата паротит.

Педиатрична популация

Данните за безопасност за Spectrila при кърмачета < 1-годишна възраст са ограничени.

Възрастни и други специални популации

В качествено отношение, едни и същи индуцирани от аспарагиназа нежелани лекарствени реакции се наблюдават при възрастни и при деца; знае се обаче, че някои от тези нежелани реакции (напр. тромбоемболични събития) възникват с по-голяма честота при възрастни пациенти в сравнение с педиатричната популация.

Поради по-високата честота на съпътстващи заболявания като чернодробно и/или бъбречно увреждане, пациентите > 55-годишна възраст обикновено понасят лечението с аспарагиназа по-тежко от педиатричните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране на аспарагиназа с клинични симптоми. Няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; други антинеопластични средства, АТС код: L01XX02

Механизъм на действие

Аспарагиназата хидролизира аспарагина до аспартова киселина и амониак. За разлика от нормалните клетки, лимфобластните туморни клетки имат много ограничен капацитет за синтезиране на аспарагин поради значително намалената експресия на аспарагин синтетаза. Ето защо те изискват аспарагин, който дифундира от извънклетъчната среда. В резултат на индуцираното от аспарагиназата изчерпване на аспарагина в серума, синтезът на протеин в лимфобластните туморни клетки се нарушава, докато повечето нормални клетки се запазват. Аспарагиназата може да бъде токсична и за нормалните клетки, които се делят бързо и зависят до известна степен от екзогенно снабдяване с аспарагин. Поради концентрационния градиент на аспарагин между екстра- и интраваскуларните пространства, впоследствие нивата на аспарагин са редуцирани и в екстраваскуларните пространства, напр. цереброспиналната течност.

Фармакодинамични ефекти

В едно клинично изпитване при деца с *de novo* ОЛЛ (проучване MC-ASP.4/ALL) е установено, че веднага след края на инфузията на аспарагиназа средните концентрации на аспарагин в серума спадат от около 40 μM преди приложението до под долната граница на количествено определяне по биоаналитичния метод ($< 0,5 \mu\text{M}$). Средните концентрации на аспарагин в серума остават под 0,5 μM от момента непосредствено след края на първата инфузия на аспарагиназа до най-малко три дни след последната инфузия. След това нивата на аспарагин в серума се повишават отново и се връщат към нормалните стойности в рамките на 1–3 седмици. Освен аспарагин, аспарагиназата също може да разцепи и аминокиселината глутамин до глутамова киселина и амониак, но с много по-малка ефикасност. Клиничните изпитвания с аспарагиназа показват, че нивата на глутамин са умерено засегнати с много висока интериндивидуална вариабилност. Веднага след края на инфузията на аспарагиназа серумните нива на глутамин спадат с максимум 50 % в сравнение с нивата от около 400 μM преди приложението, но бързо се връщат до нормалните стойности в рамките на няколко часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване при деца/юноши на възраст 1–18 години с de novo ОЛЛ

Ефикасността и безопасността на Spectrila са сравнени с нативна *E. coli*-аспарагиназа (референтен лекарствен продукт) в едно рандомизирано двойносляпо клинично изпитване (проучване MC-ASP.5/ALL, базирано върху протокол DCOG ALL10 за лечение на ОЛЛ) при 199 деца/юноши на възраст 1–18 години с *de novo* ОЛЛ. Пациентите получават 5 000 U/m² аспарагиназа (Spectrila спрямо референтна *E. coli*-аспарагиназа) в ден 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 и 33 от индукционното лечение. След индукционното лечение пациентите продължават лечението с химиотерапевтични схеми, които включват допълнително лечение с аспарагинази. Първичната крайна точка е процентът на пациентите с пълно изчерпване на аспарагин в серума (дефинирано като серумни нива на аспарагин под долната граница на количествено определяне ($< 0,5 \mu\text{M}$) във всички времеви точки, измерено от ден 12 до ден 33) по време на индукционното лечение. Целта на проучването е да се демонстрира не по-малка ефикасност

(неинфериорност) на Spectrila спрямо референтната *E. coli*-аспарагиназа по отношение на първичната крайна точка.

Резултатите от това проучване са обобщени в таблица 3:

Таблица 3: Резултати за ефикасност (MC-ASP.5/ALL; цялата анализирана популация)

Група за лечение	Spectrila	Референтна аспарагиназа
Брой пациенти	98	101
Пълно изчерпване на аспарагин в серума		
Да	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
Не	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Невъзможност за оценка	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Разлика (95 % CI ^a); P стойност ^b	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
Пълно изчерпване на аспарагин в CSF		
Да ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
Не	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
Невъзможност за оценка	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Разлика (95 % CI ^a)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Пълна ремисия в края на индукционното лечение		
Да	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
Не	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Невъзможност за оценка/ с неизвестна честота	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Разлика (95 % CI ^a)	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
MRD статус в края на индукционното лечение		
MRD негативен	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
MRD позитивен	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
Невъзможност за оценка/ с неизвестна честота	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Разлика (95 % CI ^a)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	

CI = доверителен интервал; CSF = цереброспинална течност; MRD = минимално остатъчно заболяване

^a Безусловен точен доверителен интервал въз основа на Chan и Zhang

^b Безусловен точен тест за неинфериорност за биомни разлики въз основа на оценките на ограничената максимална вероятност

^c Пациентите се смятат за респондери, ако стойностите на аспарагин в CSF в ден 33 по протокол са под долната граница на количествено определяне.

По време на индукционното лечение, със сравними честоти в двете групи (Spectrila спрямо референтната) се наблюдават типични за аспарагиназата нежелани лекарствени реакции като повишени чернодробни ензими/билирубин ($\geq$ CTCAE Степен III: 44,3 % спрямо 39,6 %), кръвоизлив или тромбоемболия ($\geq$ CTCAE Степен II: 2,1 % спрямо 4,0 %) и невротоксичност ($\geq$ CTCAE Степен III: 4,1 % спрямо 5,9 %).

Проучване при кърмачета с *de novo* ОЛЛ

В едно неконтролирано клинично изпитване (проучване MC-ASP.6/INF) 12 кърмачета (медиана на възрастта [диапазон] по време на първата инфузия: 6 месеца [0,5–12,2 месеца]) с *de novo* ОЛЛ са лекувани със Spectrila в рамките на протокол INTERFANT-06. Пациентите получават аспарагиназа с доза 10 000 U/m², коригирана според възрастта на пациента в момента на приложението (< 6 месеца: 6 700 U/m²; 6–12 месеца: 7 500 U/m²; > 12 месеца: 10 000 U/m²) в

ден 15, 18, 22, 25, 29 и 33 от индукционното лечение. Изчерпването на аспарагина в серума е пълно при 11 от 12-те пациенти (92 %). Всичките 12 пациенти (100 %) са в пълна ремисия (CR) след индукционното лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на Spectrila са определени при 7 възрастни пациенти след интравенозна инфузия на 5 000 U/m².

Абсорбция

Аспарагиназата не се абсорбира от стомашно-чревния тракт, ето защо трябва да се прилага интравенозно.

Разпределение

Аспарагиназата се разпределя предимно във вътресъдовото пространство. Средният (стандартно отклонение, SD) обем на разпределение в стационарно състояние (V_{dss}) е 2,47 l (0,45 l).

Аспарагиназата изглежда не преминава през кръвно-мозъчната бариера в измерими количества. Медианата (диапазонът) на максималната серумна концентрация на аспарагиназата е 2324 U/l (1625–4819 U/l). Пикът (C_{max}) на активността на аспарагиназата в серума се достига със забавяне от приблизително 2 часа след края на инфузията.

След многократно приложение на аспарагиназа с доза 5 000 U/m² през два дни най-ниските нива на активност на аспарагиназата в серума варират от 108 до 510 U/l.

Биотрансформация

Метаболизмът на аспарагиназата не е известен, но се смята, че се осъществява посредством разграждане в ретикуло-хистиоцитната система и чрез серумните протеази.

Елиминиране

Средният $\pm$ SD терминален полуживот (елиминационен полуживот) на аспарагиназата (активност) в серума е $25,8 \pm 9,9$ h, с диапазон между 14,2 и 44,2 h.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

При клинични изпитвания с аспарагиназа най-ниските нива на серумна активност на аспарагиназата над 100 U/l се достигат при мнозинството от пациентите, което почти винаги корелира с пълно изчерпване на аспарагина в серума и в цереброспиналната течност (CSF). Дори и при тези няколко пациенти, които имат най-ниски нива на серумна активност на аспарагиназата 10–100 U/l, обикновено се наблюдава пълно изчерпване на аспарагина в серума и в CSF.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри след приложението на 5 000 U/m² Spectrila са определени при 14 деца/юноши (възраст 2–14 години) с *de novo* ОЛЛ (проучване MC-ASP.4/ALL). Резултатите са дадени в Таблица 4.

Таблица 4: Фармакокинетични параметри на Spectrila при 14 деца/юноши

Параметър	Медиана (диапазон)
Площ под кривата концентрация-време (AUC _{0-72h})	60 165 (38 627–80 764) U*h/l
Максимална серумна концентрация (C _{max})	3 527 (2 231–4 526) U/l
Време до C _{max}	0 (0–2) h
Полуживот	17,33 (12,54–22,91) h
Общ клирънс	0,053 (0,043–0,178) l/h
Обем на разпределение	0,948 (0,691–2,770) l

Медианата на най-ниската серумна активност на аспарагиназата е измерена при 81 деца/юноши с *de novo* ОЛЛ три дни след инфузия на аспарагиназа (непосредствено преди да бъде приложена следващата доза) по време на индукционното лечение и варира от 168 до 184 U/l (проучване MC-ASP.5/ALL).

Най-ниските нива на серумната активност са измерени при 12 кърмачета (на възраст от раждането до 1 година) с *de novo* ОЛЛ (проучване MC-ASP.6/INF). Медианата (диапазонът) на най-ниска серумна активност на аспарагиназата в ден 18, 25 и 33 са съответно 209 (42–330) U/l, 130 (6–424) U/l и 32 (1–129) U/l. По-ниската стойност на медианата на нивото на активност в ден 33, в сравнение с предишните две измервания, се дължи отчасти на факта, че тази последна серумна проба е взета 4 дни след последната инфузия на аспарагиназа вместо три дни, както в другите случаи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните фармакологични проучвания за токсичност при многократно прилагане и за безопасност при плъхове не показват специален риск за хората, с изключение на слаб, но значим салуретичен ефект при дози под препоръчителната доза за пациенти с ОЛЛ. Освен това стойността на рН на урината и относителното тегло на бъбреците са повишени при експозиции, смятани за достатъчно надвишаващи максималната експозиция при хора, което показва малка значимост за клиничната употреба

Фактите от публикувани данни за аспарагиназа правят пренебрежим мутагенния, кластогенния и карциногенния потенциал на аспарагиназа.

Аспарагиназата причинява повишение на честотата на малформации (включително тези на централната нервна система, сърцето и скелетната система) и феталната смъртност при дози, които са подобни на или надвишават клинично предложените (на база U/m²) при редица видове, включително мишки, плъхове и/или зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Реконституиран и разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба в рамките на 2 дни при 2°C–8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C–8°C, освен ако разтварянето/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml флакон от безцветно стъкло (стъкло тип I), затворен със запушалка от бутилова гума, алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 10 000 единици аспарагиназа.

Всяка опаковка съдържа 1 или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За разтваряне на праха 3,7 ml вода за инжекции се впръскват внимателно към вътрешната стена на флакона със спринцовка (не впръсквайте директно върху или в праха). Разтварянето на съдържанието се постига чрез бавно обръщане (избягвайте образуването на пяна поради разклащане). Приготвеният разтвор може да изглежда леко опалесцентен.

Изчисленото количество аспарагиназа се разтваря допълнително в 50 до 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инфузионен разтвор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Германия

Тел.: +49 4103 8006-0

Факс: +49 4103 8006-100

Имейл: contact@medac.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2016 г.

Дата на последно подновяване: 24 септември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Wacker Biotech GmbH
Hans-Knoell-Str. 3
07745 Jena
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spectrila 10 000 U прах за концентрат за инфузионен разтвор
аспарагиназа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с прах съдържа 10 000 единици аспарагиназа.
След разтваряне 1 ml разтвор съдържа 2 500 единици аспарагиназа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощно вещество: захароза

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след допълнително разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Доказана е стабилност при употреба в рамките на 2 дни при 2°C–8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1072/001 (1 флакон)
EU/1/15/1072/002 (5 флакона)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Spectrila 10 000 U прах за концентрат за инфузионен разтвор
аспарагиназа

САМО за интравенозно приложение.
Интравенозно приложение след допълнително разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Spectrila 10 000 U прах за концентрат за инфузионен разтвор аспарагиназа (asparaginase)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Spectrila и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Spectrila
3. Как се използва Spectrila
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Spectrila
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Spectrila и за какво се използва

Spectrila съдържа аспарагиназа, представляваща ензим, който влияе на естествените вещества, необходими за растежа на раковите клетки. Всички клетки имат нужда от аминокиселина, наречена аспарагин, за да останат живи. Нормалните клетки могат сами да произвеждат аспарагин, докато някои ракови клетки не могат. Аспарагиназата понижава нивото на аспарагин в раковите кръвни клетки и спира растежа на рака.

Spectrila се използва за лечение на възрастни и деца с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) , която е форма на рак на кръвта. Spectrila се използва като част от комбинирана терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Spectrila

Spectrila не трябва да се използва

- ако сте алергични към аспарагиназа или към другата съставка на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако имате или преди това сте имали възпаление на панкреаса (панкреатит),
- ако имате тежки проблеми с чернодробната функция,
- ако имате нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия),
- ако сте имали масивно кървене (кръвоизлив) или образуване на кръвни съсиреци (тромбоза) при предишно лечение с аспарагиназа.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Spectrila.

По време на лечението със Spectrila могат да възникнат следните животозастрашаващи ситуации:

- тежко възпаление на панкреаса (остър панкреатит),
- проблеми с черния дроб,
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност,
- нарушения на кръвосъсирването (кървене или образуване на кръвни съсиреци),

- високи нива на кръвната захар.

Преди и по време на лечението със Spectrila Вашият лекар ще Ви назначи кръвни изследвания.

Ако възникнат тежки чернодробни проблеми, лечението със Spectrila трябва веднага да се прекъсне.

Ако възникнат алергични симптоми, интравенозната инфузия на Spectrila трябва веднага да се прекрати. Може да Ви бъдат приложени противоалергични лекарства и, ако е необходимо, лекарства за стабилизиране на кръвообращението. В повечето случаи Вашето лечение може да продължи, като се премине на други лекарства, съдържащи различни форми на аспарагиназа.

Нарушенията на кръвосъсирването може да наложат преливане на прясна плазма или определен вид белтък (антитромбин III), за да се намали рискът от кървене или образуване на кръвни съсиреци (тромбоза).

Високите нива на кръвната захар може да наложат лечение с интравенозни течности и/или инсулин.

Синдромът на обратима задна левкоенцефалопатия (характеризиращ се с главоболие, обърканост, гърчове и загуба на зрението) може да изисква лекарство, понижаващо кръвното налягане, а в случай на припадък – антиепилептично лечение.

Други лекарства и Spectrila

Информирайте Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това е важно, тъй като Spectrila може да увеличи нежеланите реакции на други лекарства чрез своя ефект върху черния дроб, който играе важна роля при отстраняване на лекарствата от организма.

Освен това особено важно е да информирате Вашия лекар, ако използвате някое от следните лекарства:

- Винкристин (използван за лечение на някои видове рак), тъй като едновременната употреба на винкристин и аспарагиназа може да увеличи риска от някои нежелани реакции. За да се избегне това, винкристин обикновено се прилага 3–24 часа преди аспарагиназата.
- Глюкокортикоиди (противовъзпалителни лекарства, които отслабват имунната система), тъй като едновременната употреба на глюкокортикоиди и аспарагиназа може да увеличи образуването на кръвни съсиреци (тромбоза).
- Лекарства, които намаляват способността на кръвта да се съсирва, като антикоагуланти (напр. варфарин и хепарин), дипиридамол, ацетилсалицилова киселина или лекарства против болка и възпаление, тъй като употребата на тези лекарства с аспарагиназа може да увеличи риска от кървене.
- Лекарства, които се метаболизират в черния дроб (например парацетамол, ацетилсалицилова киселина, тетрациклин), тъй като рискът от нежелани реакции може да се увеличи.
- Аспарагиназата може да повлияе на ефикасността на метотрексат или цитарабин (използвани за лечение на определени видове рак):
 - ако аспарагиназа се прилага след тези лекарства, техният ефект може да бъде засилен.
 - ако аспарагиназа се прилага преди тези лекарства, техният ефект може да бъде отслабен.
- Лекарства, които могат да имат негативен ефект върху чернодробната функция (например парацетамол, ацетилсалицилова киселина, тетрациклин), тъй като тези негативни ефекти могат да се влошат от паралелното лечение с аспарагиназа.
- Лекарства, които могат да потиснат функцията на костния мозък (например циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат), тъй като тези ефекти могат да бъдат

засилени от паралелната употреба на аспарагиназа. Вие може да сте по-склонни към инфекции.

- Други противоракови лекарства, тъй като те могат да допринесат за освобождаването на твърде много пикочна киселина, когато туморните клетки се разрушават от аспарагиназата.

Ваксиниране

Едновременно ваксиниране с живи ваксини може да увеличи риска от сериозна инфекция. Ето защо не трябва да бъдете ваксинирани с живи ваксини най-малко 3 месеца след края на лечението със Spectrila.

Бременност и кърмене

Липсват данни за употребата на аспарагиназа при бременни жени. Spectrila не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с аспарагиназа.

Не е известно дали аспарагиназата е налична в кърмата при хората. Ето защо Spectrila не трябва да се използва по време на кърмене.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена, трябва да използвате противозачатъчни средства или да се въздържате от сексуални контакти по време на химиотерапия и в продължение на 7 месеца след края на лечението. Тъй като не може да се изключи непряко взаимодействие между съставките на пероралните контрацептиви и аспарагиназата, пероралните контрацептиви не се смятат за достатъчно безопасни. При жени в детеродна възраст трябва да се използва метод, различен от перорални контрацептиви.

Ако сте мъж, трябва да използвате подходящи предпазни мерки, за да гарантирате, че Вашата партньорка няма да забременее по време на лечението Ви със Spectrila и в продължение на 4 месеца след приема на последната доза.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, докато приемате това лекарство, тъй като то може да Ви накара да се чувствате сънливи, уморени или объркани.

3. Как се използва Spectrila

Spectrila се приготвя и прилага от медицинско лице. Вашият лекар решава каква доза ще получите. Дозата зависи от Вашата телесна повърхност (ТП), която се изчислява според ръста и теглото Ви.

Spectrila се прилага във вена. Обикновено се прилага с други противоракови лекарства. Продължителността на лечението зависи от конкретната схема на химиотерапия, използвана за лечение на Вашето заболяване.

Употреба при възрастни

Препоръчителната доза Spectrila за възрастни е 5 000 U на m² телесна повърхност (ТП), прилагана през два дни.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза при деца и юноши на възраст 1–18 години е 5 000 U на m² ТП, прилагана през два дни.

Препоръчителната доза при кърмачета на възраст 0–12 месеца е както следва:

- възраст под 6 месеца: 6 700 U/m²,

- възраст 6–12 месеца: 7 500 U/m².

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Spectrila

Ако смятате, че сте получили твърде много Spectrila, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра веднага, щом е възможно.

Към днешна дата не е известно предозирането с аспарагиназа да е довело до никакви признаци на предозиране. Ако е необходимо, Вашият лекар ще лекува симптомите Ви и ще Ви осигури поддържащи грижи.

Ако имате никакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар веднага и спрете приема на Spectrila, ако получите:

- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- тежки нарушения на чернодробната функция (определени чрез лабораторни изследвания);
- алергични реакции, включително сериозна алергична реакция (анафилактичен шок), зачервяване, обрив, ниско кръвно налягане, отичане на лицето и гърлото, уртикария, задух;
- нарушения на кръвосъсирването като кървене, дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) или образуване на кръвни съсиреци (тромбоза);
- високо ниво на кръвната захар (хипергликемия).

Списък на всички други нежелани реакции е даден по-долу в зависимост от тяхната честота:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене, повръщане, болка в стомаха или воднисти изпражнения (диария)
- натрупване на течност (оток)
- чувство на умора
- отклонения в лабораторните показатели, включително промени в нивата на белтъците в кръвта, промени в мазнините в кръвта или в стойностите на чернодробните ензими, или високо ниво на урея в кръвта

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- леко до умерено понижение на броя на всички видове кръвни клетки
- алергични реакции, включително хрипове (bronхоспазъм) или затруднено дишане
- ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия)
- загуба на апетит или загуба на тегло
- депресия, халюцинации или обърканост
- нервност (ажитираност) или сомнолентност (сънливост)
- промени в електроенцефалограмата (запис на електрическата активност на мозъка)
- високи нива на амилаза и липаза в кръвта
- болка (болка в гърба, болка в ставите, болка в стомаха)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- високо ниво на пикочна киселина в кръвта (хиперурикемия)
- високо ниво на амоняк в кръвта (хиперамониемия)
- главоболие

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- диабетна кетоацидоза (усложнение, дължащо се на неконтролирана кръвна захар)
- гърчове, тежко нарушение на съзнанието, включително кома и инсулт
- синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (състояние, характеризиращо се с главоболие, обърканост, гърчове и загуба на зрението)
- възпаление на слюнчените жлези (паротит)
- холестаза (блокиран отток на жлъчката от черния дроб)
- жълтеница
- разрушаване на чернодробните клетки (некроза на чернодробните клетки)
- чернодробна недостатъчност, която може да доведе до смърт

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- понижена функция на щитовидната жлеза или паращитовидните жлези
- лек тремор (треперене) на пръстите
- псевдокисти на панкреаса (събиране на течност след остро възпаление на панкреаса)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- инфекции
- омазнен черен дроб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Spectrila

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвеният разтвор е стабилен в продължение на 2 дни, когато се съхранява при 2°C–8°C. Ако лекарството не се използва веднага, този, който приготвя това лекарство, носи отговорност за периода на използване и условията на съхранение преди употреба, за да се гарантира стерилност на продукта. Обикновено съхранението не трябва да надхвърля 24 часа при 2°C–8°C.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**Какво съдържа Spectrila**

- Активното вещество е аспарагиназа. Един флакон с прах съдържа 10 000 единици аспарагиназа. След разтваряне един ml разтвор съдържа 2 500 единици аспарагиназа.
- Другата съставка е захароза.

Как изглежда Spectrila и какво съдържа опаковката

Spectrila се предлага като прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Прахът е бял и се доставя в прозрачен стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче.

Spectrila е наличен в опаковки, съдържащи 1 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Германия

Тел.: +49-4103-8006-0

Факс: +49-4103-8006-100

Имейл: contact@medac.de

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Spectrila трябва да се използва само от лекари с опит при подобни протоколи за лечение.

Препоръчителни контролни прегледи и предпазни мерки за безопасност

Преди започване на терапия трябва да се определят билирубинът, чернодробните трансаминази и параметрите на коагулация (частично тромбoplastиново време [PTT], протромбиново време [PT], антитромбин, фибриноген и D-димер).

След приложението на аспарагиназа се препоръчва внимателно наблюдение на билирубина, чернодробните трансаминази, глюкозата в кръвта/урината, параметрите на коагулация (PTT, PT, антитромбин III, фибриноген и D-димер), амилазата, липазата, триглицеридите и холестерола.

Остър панкреатит

Лечението с аспарагиназа трябва да се прекрати при пациенти, развиващи остър панкреатит.

Остър панкреатит се развива при по-малко от 10 % от пациентите. В редки случаи възниква хеморагичен или некротизиращ панкреатит. Има единични съобщения за летален изход.

Клиничните симптоми включват коремна болка, гадене, повръщане и анорексия. Серумните нива на амилаза и липаза обикновено са увеличени, въпреки че при някои пациенти те могат да са нормални поради нарушен синтез на протеини. Пациентите с тежка степен на

хипертриглицеридемия са в повишен риск да развият остър панкреатит. Тези пациенти не трябва повече да бъдат лекувани с никакви препарати с аспарагиназа.

Хепатотоксичност

В редки случаи се описва тежка степен на чернодробно увреждане, включително холестаза, иктер, чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност с летален изход (вж. точки 4.8 и 4.5). Чернодробните параметри трябва да се наблюдават внимателно преди и по време на лечението с аспарагиназа.

Лечението с аспарагиназа трябва да се прекъсне, ако пациентите развият тежка степен на чернодробно увреждане (билирубин > 3 пъти над горната граница на нормата [ГН]; трансаминази > 10 пъти над ГН), тежка хипертриглицеридемия, хипергликемия или нарушение в коагулацията (напр. тромбоза на венозен синус, тежко кървене).

Алергия и анафилаксия

Поради риска от тежки анафилактични реакции аспарагиназа не трябва да се прилага като болус интравенозна инжекция. Ако възникнат алергични симптоми, приложението на аспарагиназа трябва да се прекрати веднага и да се приложи подходящо лечение, което може да включва антихистамини и кортикостероиди.

Нарушения в коагулацията

Поради инхибирането на синтеза на протеините (понижен синтез на фактори II, V, VII, VIII и IX, протеини C и S, антитромбин III [АТ III]), причинено от аспарагиназата, могат да възникнат нарушения в коагулацията, които могат да се проявят като тромбоза, дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) или кървене. Рискът от тромбоза изглежда по-висок от риска от кървене. Описани са и симптоматични тромбози, свързани с използването на централни венозни катетри. Важно е често да се прави оценка на параметрите на коагулация преди и по време на лечението с аспарагиназа. Трябва да се потърси съвет от специалист в случаите, когато АТ III се понижи.

Хипергликемични състояния

Аспарагиназата може да индуцира хипергликемия като следствие от пониженото производство на инсулин. Освен това тя може да понижи секрецията на инсулин от панкреасните β -клетки и да увреди функцията на инсулиновите рецептори. Обикновено синдромът е самоограничаващ се. В редки случаи обаче може да доведе до диабетна кетоацидоза. Съпътстващото лечение с кортикостероиди допринася за този ефект. Трябва внимателно да се наблюдават нивата на глюкозата в серума и урината и да се лекуват както е клинично показано.

Антинеопластични средства

При индуцираното от аспарагиназа разрушаване на туморните клетки могат да се освободят големи количества пикочна киселина, което води до хиперурикемия. Едновременно приложение на други антинеопластични лекарствени продукти допринася за този ефект. Агресивната алкализация на урината и употребата на алопуринол могат да предотвратят развитието на уратна нефропатия.

Глюкокортикоиди

По-висок риск от тромбоза по време на индукционна терапия с аспарагиназа и преднизон се наблюдава при деца с генетичен протромботичен рисков фактор (G1691A мутации на фактор V, вариация на протромбин G20210A, T677T генотип на метилентетрахидрофолат редуктаза [MTHFR], повишен липопротеин А, хиперхомоцистеинемия).

Контрацептиви

Жена с детероден потенциал трябва да използва ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 7 месеца след спиране на аспарагиназата трябва да се използва ефективна контрацепция. Тъй като не може да се изключи непряко взаимодействие между съставките на пероралните контрацептиви и аспарагиназата, пероралните контрацептиви не се смятат за достатъчно безопасни в такава клинична ситуация.

Мъжете трябва да използват ефективни мерки за контрацепция и да бъдат посъветвани да не зачеват дете, докато получават аспарагиназа и в продължение на 4 месеца след завършване на лечението.

Пациенти, положителни за Филадельфийска хромозома

Ефикасността и безопасността на Spectrila не са установени при пациенти, положителни за Филадельфийска хромозома.

Активност на аспарагиназата

Може да се извърши измерване на нивата на активност на аспарагиназата в серума или плазмата, за да се изключи ускорено елиминиране на аспарагиназната активност. За предпочитане е нивата да се измерват три дни след последното приложение на аспарагиназа, т.е. обикновено непосредствено преди да бъде приложена следващата доза аспарагиназа. Ниските нива на активност на аспарагиназата често се придружават от появата на антиаспарагиназа антитела. В такива случаи трябва да се обмисли преминаване на друг препарат с аспарагиназа. Трябва да се потърси съвет на специалист.

Хипоалбуминемия

В резултат от нарушения синтез на протеини нивото на серумните протеини (по-специално албумина) се понижава много често при пациенти, лекувани с аспарагиназа. Тъй като серумният протеин е важен за свързващата и транспортната функция на някои активни вещества, нивото на серумните протеини трябва да се следи редовно.

Хиперамониемия

Плазмените нива на амونيا трябва да бъдат определени при всички пациенти с необяснени неврологични симптоми или тежко и продължително повръщане. В случай на хиперамониемия с тежки клинични симптоми трябва да бъдат започнати терапевтични и фармакологични мерки, които бързо намаляват плазмените нива на амونيا (напр. ограничение на протеините и хемодиализа), „обръщат“ катаболитното състояние и увеличават отстраняването на отпадните азотни съединения, и да бъде потърсен съвет от специалист.

Синдром на обратима задна левкоенцефалопатия

Синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome – RPLS*) може да възникне рядко по време на лечение с всеки вид аспарагиназа. На изображение от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) този синдром се характеризира с обратими (от няколко дни до месеци) лезии/едем, главно в задната част на мозъка. Симптомите на RPLS по същество включват повишено кръвно налягане, гърчове, главоболие, промени в психичното състояние и остро зрително нарушение (предимно кортикална слепота или хомонимна хемиянопия). Не е ясно дали RPLS се причинява от аспарагиназата, едновременното лечение или подлежащите заболявания.

RPLS се лекува симптоматично, включително с мерки за лечение на гърчове. Може да е необходимо спиране или намаляване на дозата на едновременно прилаганите имunosупресивни лекарствени продукти. Трябва да се потърси съвет от специалист.

Приготвяне

За разтваряне на праха 3,7 ml вода за инжекции **се впръскват внимателно към вътрешната стена на флакона** със спринцовка (не впръсквайте директно върху или в праха). Разтварянето на съдържанието се постига чрез бавно обръщане (избягвайте образуването на пяна поради разклащане). Приготвеният разтвор може да изглежда леко опалесцентен.

Изчисленото количество аспарагиназа се разтваря допълнително в 50 до 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инфузионен разтвор.

Начин на приложение

Само за интравенозно приложение. Дневното количество аспарагиназа, необходимо за един пациент, може да се разрежда в краен обем от 50 до 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инфузионен разтвор.

Продължителност на приложението

Разреденият разтвор на аспарагиназа трябва да се влее в продължение на 0,5 до 2 часа. Аспарагиназа не трябва да се прилага като болус доза.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.