

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spectrila 10 000 Ü infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbri vial sisaldab 10 000 ühikut asparaginaasi*.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2500 ühikut asparaginaasi.

Üks ühik (Ü) vastab ensüümi kogusele, mis kulub 1 µmol ammoniaagi vabastamiseks ühes minutis pH-väärtusel 7,3 ja temperatuuril 37 °C.

*Toodetud *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Spectrila on näidustatud kasvajakavastase kombineeritud ravi osana ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastele (vastündinud kuni 18-aastased) ja täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Spectrilat võivad välja kirjutada ja manustada vaid antineoplastiliste ravimite kasutamises kogenud arstid ja tervishoiutöötajad. Seda võib manustada ainult haiglattingimustes, kus on juurdepääs elustamisvahenditele.

Annustamine

Spectrilat kasutatakse tavaliselt osana kombineeritud keemiaraviskeemist koos teiste antineoplastiliste ainete (vt ka lõik 4.5).

Täiskasvanud ja üle 1 aasta vanused lapsed

Asparaginaasi soovituslik intravenoosne annus on 5000 ühikut kehapindala ruutmeetri kohta (Ü/m²), manustatuna iga kolme päeva järel.

Ravi jälgimine lähtub kolm päeva pärast Spectrila manustamist seerumis tuvastatud asparaginaasi madalaima kontsentratsiooni aktiivsuse mõõtmisel. Juhul kui ei suudeta saavutada plaanitud asparaginaasi aktiivsustaset, võiks kaaluda muu asparaginaasi preparaadi kasutamist (vt lõik 4.4).

Lapsed vanuses 0...12 kuud

Piiratud andmete põhjal on imikute soovituslikud annused järgmised:

- vanus alla 6 kuu: 6700 Ü/m² kehapindala kohta;
- vanus 6...12 kuud: 7500 Ü/m² kehapindala kohta.

Andmed Spectrila efektiivsuse ja ohutuse kohta täiskasvanutel on piiratud.

Andmed Spectrila efektiivsuse ja ohutuse kohta induksioonijärgsetes ravifaasides on väga piiratud.

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge kuni keskmise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Spectrilat ei tohi aga kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Eakad

Üle 65-aastaste patsientide ravi kohta on andmeid piiratud hulgal.

Manustamisviis

Spectrila on mõeldud manustamiseks vaid intravenoosse infusiooni teel.

Spectrila patsiendile vajaliku igapäevase koguse võib lahjendada lõpliku mahuga 50...250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses. Lahjendatud lahuse võib infundeerida 0,5–2 tunni jooksul.

Asparaginaasi ei tohi manustada boolusena.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mis tahes natiivse (pegüleerimata) *E. coli*-asparaginaasi preparaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Pankreatiit.
- Raske maksafunktsiooni kahjustus (bilirubiin > 3 korda üle normi ülempiiri; transaminaasid > 10 korda üle normi ülempiiri).
- Olemasolev teadaolev koagulopaatia (nt hemofiilia).
- Anamneesis varasema asparagiinravi ajal esinenud pankreatiit, raske verejooks või raske tromboos.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldteave ja järelevalve

Asparaginaasiga ravi ajal võivad kõigi vanuserühmade patsientidel tekkida järgmised eluohtlikud seisundid:

- äge pankreatiit;
- hepatotoksilisus;
- anafülaksia;
- hüübimishäired, sealhulgas tsentraalveeni kateetrite kasutamise seotud sümptomaatiline tromboos;
- hüperglükeemilised seisundid.

Enne ravi alustamist tuleb kindlaks määrata bilirubiini ja maksa transaminaaside tase ning hüübimisparameetrid (nt osalise tromboplastiini aeg [PTT], protrombiiniaeg [PT], antitrombiin III ja fibrinogeen).

Pärast mis tahes asparaginaasipreparaadi manustamist on soovitatav hoolikalt kontrollida bilirubiini, maksa transaminaase, vere/uriini glükoositaset, hüübimisparameetreid (nt PTT, PT, antitrombiin III, fibrinogeen ja D-dimeerid), amülaasi, lipaasi, triglütseriide ja kolesterooli.

Äge pankreatiit

Ravi asparaginaasiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib äge pankreatiit. Äge pankreatiit on tekkinud vähem kui 10%-l patsientidest. Harvadel juhtudel võib tekkida hemorraagiline või nekrotiseeriv pankreatiit. Üksikutel juhtudel on see lõppenud surmaga. Kliinilised sümptomid on muu hulgas kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja anoreksia. Seerumi amülaasi ja lipaasi tase on tavaliselt tõusnud, kuigi mõnel patsiendil võivad need valgusünteesi häire tõttu tavapärased olla. Raske hüpertriglütserideemiaga patsientidel on suurem oht ägeda pankreatiidi tekkeks. Neid patsiente ei tohi enam ühegi asparaginaasipreparaadiga ravida (vt ka lõigud 4.3 ja 4.8).

Hepatotoksilisus

Harvadel juhtudel on kirjeldatud raskeid maksakahjustusi, sealhulgas kolestaasi, ikterust, maksanekroosi ja surmlõppega maksapuudulikkust (vt lõigud 4.8 ja 4.5). Enne ravi asparaginaasiga ja ravi ajal tuleb maksaparameetreid hoolikalt jälgida.

Ravi asparaginaasiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib raske maksafunktsiooni kahjustus (bilirubiini tase > 3 korda üle normi ülempiiri; transaminaasid > 10 korda üle normi ülempiiri), raske hüpertriglütserideemia, hüperglükeemia või hüübimishäire (nt venossete siinuste tromboos, tugev veritsus).

Allergia ja anafülaksia

Rasketes anafülaktilistes reaktsioonides ohu tõttu ei tohi asparaginaasi manustada intravenoosseboolussüstina.

Kasutada võib eelnevat intrakutaanset testi või väikest intravenoosset testannust. Kumbki protseduur ei võimalda aga täpselt prognoosida, millistel patsientidel võiks tekkida allergiline reaktsioon.

Allergia sümptomite tekkimisel tuleb asparaginaasi manustamine viivitamata katkestada ja tagada sobiv ravi, sh võib manustada antihistamiine ja kortikosteroide.

Hüübimishäired

Asparaginaasi põhjustatud valgusünteesi inhibitsiooni tõttu (II, V, VII, VIII ja IX faktori, proteiinide C ja S ning antitrombiin III [AT III] vähenenud süntees) võivad tekkida hüübimishäired, mis väljenduvad kas tromboosi, dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) või veritsusena. Tromboosioht näib olevat veritsusohust suurem. Kirjeldatud on ka tsentraalveeni kateetrite kasutamise seostatud sümptomaatilisi tromboose.

Ligikaudu pooled trombootilistest nähtudest leiavad aset ajuveresoontes.

Võib esineda venossete siinuste tromboos. Isheemilisi insulte esineb harva.

Seoses vaskulaarsete tüsistustega on samuti kirjeldatud omandatud või geneetilist füsioloogiliste hüübimisinhibiitorite (proteiin C, proteiin S, antitrombiin) langust.

Enne asparaginaasravi ja selle ajal on oluline hüübimisparameetreid tihti hinnata. AT III vähenemise korral tuleb pidada nõu eriarstidega.

Hüperglükeemilised seisundid

Asparaginaas võib insuliinitootmise languse tagajärjel tekitada hüperglükeemiat. Lisaks võib see vähendada insuliini sekretsiooni pankrease β -rakkudest ja häirida insuliinireseptorite talitlust. Sündroom on tavaliselt iselahenev. Harvadel juhtudel võib see aga viia diabeetilise ketoatsidoosini. Samaaegne ravi kortikosteroididega süvendab seda toimet. Seerumi ja uriini glükoositaset tuleb regulaarselt jälgida ning kliinilise näidustuse kohaselt reguleerida.

Antineoplastilised ained

Asparaginaasist indutseeritud kasvajakarude hävimisel võib vabaneda suures koguses kusihapet, mis viib hüperurikeemiani. Seda mõju soodustab teiste antineoplastiliste ravimite samaaegne manustamine. Uriini agressiivne alkaliseerimine ja allopurinooli kasutamine võib aidata uraatnefroopaatiat vältida.

Glükokortikoidid

Suuremat tromboosiohtu induktsioonravi ajal asparaginaasi ja prednisooniga täheldati lastel, kellel oli geneetiline protrombootiline riskitegur (V-faktori G1691A-mutatsioonid, protrombiin G20210A-variant, metüleenetrahüdrolaadi reduktaasi [MTHFR] T677T-genotüüp, suurenenud lipoproteiin A tase, hüperhomotsüsteineemia).

Rasestumisvastased vahendid

Ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõpetamist asparaginaasiga tuleb kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide kaudset koostimet asparaginaasiga ei saa välistada, ei loeta suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid sellistel kliinilistel juhtudel piisavalt usaldusväärseteks (vt lõik 4.6).

Philadelphia-kromosoom-positiivsed patsiendid

Spectrila efektiivsus ja ohutus Philadelphia-kromosoom-positiivsetel patsientidel ei ole tõestatud.

Soovituslikud kontrolluuringud kõigi vanuserühmade patsientidele

Asparaginaasi aktiivsus

Asparaginaasi aktiivsuse kiirenenud vähenemise välistamiseks võib mõõta asparaginaasi aktiivsuse taset seerumis või plasmas. Eelistatavalt tuleks tasemeid mõõta kolm päeva pärast viimast asparaginaasi manustamiskorda, s.t tavaliselt vahetult enne järgmise asparaginaasi annuse manustamist. Asparaginaasi aktiivsuse madala taseme puhul kaasneb tihti asparaginaasivastaste antikehade tekkimine. Sellistel juhtudel tuleb kaaluda muu asparaginaasipreparaadi vastu vahetamist ning pidada nõu eriarstidega.

Hüpoalbumineemia

Valgusünteesi häire tõttu langeb asparaginaasiga ravitavatel patsientidel väga sageli seerumi valkude (eriti albumiini) tase. Kuna seerumi valk on mõnede toimeainete sidumisel ja transportimisel oluline, tuleb seerumi valgutaset regulaarselt jälgida.

Hüperammoneemia

Kõigil teadmata põhjusega neuroloogiliste sümptomitega või ägeda ja pikaajalise oksendamisega patsientidel tuleb määrata plasma ammoniaagisisaldust. Hüperammoneemia ja tõsiste kliiniliste sümptomite korral tuleb alustada terapeutiliste ja farmakoloogiliste meetmetega, mis alandavad kiiresti plasma ammoniaagisisaldust (nt valgu manustamise piiramine ja hemodialüüs), toovad patsiendi välja kataboolsest seisundist ja suurendavad lämmastikujääkide eritumist, ning pidada nõu eriarstidega.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom

Mis tahes asparaginaasravi ajal võib harvadel juhtudel tekkida pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (*Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS) (vt lõik 4.8). Seda sündroomi iseloomustavad magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul pöörduvad (kestusega mõni päev kuni kuu) kolded/turse peamiselt aju posterioorsetes piirkondades. RPLSi olulisemad sümptomid on vererõhu tõus, krambihood, peavalud, vaimse seisundi muutused ja ägedad nägemishäired (peamiselt kortikaalne pimedus või homonüümne hemianopsia). Pole selge, kas RPLSi põhjustasid asparaginaas, kaasuv ravi või kaasuvad haigused.

RPLSi ravitakse sümptomaatiliselt, sh krambihooegade ravi. Vajalikuks võib osutada ka immunosupressiivsete ravimite samaaegse manustamise katkestamine või annuste vähendamine,

samuti tuleb pidada nõu eriarstidega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Üldine

Asparaginaas võib maksafunktsiooni mõjutamise tõttu suurendada teiste ravimite toksilisust, nt suurenenud hepatotoksilisus potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite kasutamisel, maksas metaboliseeritavate või plasmavalkudega seostuvate ravimite suurenenud toksilisus ning muutused plasmavalkudega seostuva ravimi farmakokineetikas ja farmakodünaamikas. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik patsientide korral, kes saavad teisi maksas metaboliseeritavaid ravimeid.

Maksaparameetreid tuleb jälgida potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite manustamisel samaaegselt asparaginaasiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Müelosupressiivsed ained

Asparaginaasi sisaldavate raviskeemide ajal võib tekkida kõiki kolme müeloidset rakuliini (erütrotsüüdid, leukotsüüdid, trombotsüüdid) mõjutav müelosupressioon ning tekkida nakkused. Olulised soodustavad tegurid on samaaegne ravi müelosupressiivsete ja teadaolevalt nakkust tekitavate ravimitega ja patsiente tuleb müelosupressiooni ning nakkuste sümptomite suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Vinkristiin

Vinkristiini toksilisus võib nende ravimite koosmanustamisel olla asparaginaasi toksilisuse suhtes aditiivne. Seetõttu tuleb toksilisuse minimeerimiseks manustada vinkristiini 3–24 tundi enne asparaginaasi manustamist.

Glükokortikoidid ja/või antikoagulandid

Glükokortikoidide ja/või antikoagulantide samaaegne kasutamine asparaginaasiga võib suurendada hüübimisparameetrite muutumise ohtu (vt lõik 4.4).

See võib soodustada veritsust (antikoagulandid) või tromboosi (glükokortikoidid). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik antikoagulantide (nt kumariin, hepariin, dipüridamool, atsetüülsalitsüülhape ja mittesteroidse põletikuvastased ravimid) või glükokortikoidide samaaegsel manustamisel.

Metotreksaat (MTX)

On näidatud, et asparaginaas-indutseeritud asparagiinivarude tühjenemisele sekundaarne valgusünteesi inhibitsioon vähendab MTX-i tsütotoksilist toimet, sest see vajab oma antineoplastilise toime avaldamiseks rakkude paljunemist. Seda antagonistlikku suhet täheldatakse asparaginaasi manustamisel enne metotreksaati või sellega samaaegselt. Samas metotreksaadi kasvavastased toimed suurenevad, kui asparaginaasi manustatakse 24 tundi pärast metotreksaatravi. See raviskeem on tõestatud vähendanud metotreksaadi toimeid seedetraktile ja hematoloogilisi toimeid.

Tsütarabiin

Laboratoorsed *in vitro* ja *in vivo* andmed näitavad, et suures annuses manustatava tsütarabiini efektiivsus väheneb asparaginaasi eelneva manustamise tagajärjel. Asparaginaasi manustamisel pärast tsütarabiini täheldati aga sünergistlikku toimet. See mõju väljendus kõige rohkem ravikuuride ligikaudu 120-tunnise intervalli korral.

Vaktsineerimine

Samaaegne elusvaktsiinidega vaktsineerimine suurendab tõsise nakkuse tekkeohtu. Seega peaks elusvaktsiinidega immuniseerimine toimuma kõige varem 3 kuud pärast leukeemiavastase ravikuuri lõpetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kasutama asparaginaasi sisaldava keemiaravi ajal efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid ja vältima rasedumist. Kuna suukaudsete rasedumisvastaste vahendite komponentide kaudset koostoimet asparaginaasiga ei saa välistada, ei loeta suukaudseid rasedumisvastaseid vahendeid sellistel kliinilistel juhtudel piisavalt usaldusväärseteks. Fertiilses eas naised peavad kasutama suukaudsete rasedumisvastaste vahendite asemel muud meetodit (vt lõik 4.4). Mehed peavad kasutama sobivaid rasedumisvastaseid vahendeid ja neil tuleb soovitada vältida asparaginaasravi ajal lapse eostamist. Ajavahemik pärast asparaginaasravi, mille järel rasedumine või lapse eostamine on taas ohutu, ei ole teada. Ettevaatusena soovitatakse oodata pärast ravi lõppu kolm kuud. Siiski tuleb arvesse võtta ka ravi muude kemoterapeutikumidega.

Rasedus

Andmed asparaginaasi kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomadel ei ole asparaginaasiga reproduktsiooniuringuid tehtud, kuid uuringud teiste asparaginaasi preparaatidega hiirtel, rottidel, kanadel ja küülikutel on näidanud embrüotoksilisi ja teratogeenseid toimeid (vt lõik 5.3). Loomkatsete tulemuste ja toimemehhanismi alusel ei tohi Spectrilat kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui naise kliiniline seisund vajab ravi asparaginaasiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas asparaginaas eritub rinnapiima. Imetatavatel lastel tekkida võivate tõsiste kõrvaltoimete ohu tõttu tuleb Spectrila kasutamine imetamise ajaks katkestada.

Fertiilsus

Andmed asparaginaasi mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spectrila mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, eriti võimalike mõjude kaudu närvisüsteemile ja seedetraktile (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Asparaginaasi peamine toksilisusemehhanism tuleneb immunoloogilistest reaktsioonidest bakteriaalsete valkude kasutamisele. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad ulatuda mööduvast nahaõhetusest või lööbest ja urtikaariast bronhospasmi, angioödeemi ja anafülaksiani.

Lisaks võib ravi asparaginaasiga põhjustada häireid kõrge valgusünteesiga organsüsteemides. Valgusünteesi vähenemine võib peamiselt viia maksafunktsiooni kahjustuse, ägeda pankreatiidi, insuliini produktsiooni languse ja hüperglükeemia, hüübimishäireid (tromboos, veritsus) põhjustava hüübimisfaktorite (eriti fibrinogeeni ja antitrombiin III) produktsiooni languse ja hüpertriglytserideemiat põhjustava lipoproteiinide produktsiooni languseni.

Kõige tõsisemate Spectrila kõrvaltoimete hulka kuuluvad ülitundlikkusreaktsioonid, nagu anafülaktiline šokk (harv), trombemboolia juhud (sage), äge pankreatiit (sage) ja raske hepatotoksilisus, nt ikterus, maksanekroos, maksapuudulikkus (harv).

Kõige sagedasemate (väga sagedad) Spectrila kõrvaltoimete hulka kuuluvad ülitundlikkusreaktsioonid, hüperglükeemia, hüpoalbumineemia, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, turse, väsimus ja kõrvalekalded laborianalüüsides (nt transaminaasid, bilirubiin, vere lipiidid, hüübimisparameetrid).

Kuna Spectrilat kasutatakse tavaliselt kombinatsioonravis teiste antineoplastiliste ainetega, on sageli raske eristada selle kõrvaltoimeid teiste ravimite kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgmised tabelis 1 loetletud kõrvaltoimed on kogutud Spectrila kliinilistest uuringutest 125 lapsel, kellel oli hiljuti diagnoositud äge lümfoblastne leukeemia, ning turuletulekujärgsetest kogemustest muude *E. coli*'st tuletatud asparaginaasi preparaasidega lastel ja täiskasvanutel. Kõrvaltoimed on jagatud esinemissageduse järgi rühmadesse alustades kõige sagedamatest. Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed järjestatud tõsiduse järgi, alates tõsisematest.

Sagedused selles tabelis on määratletud järgmiste mõistetega:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Sagedus ja kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Tadmata Infektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK), aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga sage Ülitundlikkus, sealhulgas nahaõhetus, lööve, hüpotensioon, turse/angioödeem, urtikaaria, düspnoe Sage Ülitundlikkus, sealhulgas bronhospasm Harv Anafülaktiline šokk
Endokriinsüsteemi häired	Väga harv Sekundaarne hüpotüreoidism, hüoparatreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage Hüperglükeemia, hüpoalbumineemia Sage Hüpoglükeemia, söögiisu vähenemine, kaalulangus Aeg-ajalt Hüperurikeemia, hüperammoneemia Harv Diabeetiline ketoatsidoos
Psühhiaatrilised häired	Sage Depressioon, hallutsinatsioonid, segasus

Organsüsteemi klass	Sagedus ja kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	<p>Sage Neuroloogilised sümptomid, sealhulgas ärritus, pearinglus ja unisus</p> <p>Aeg-ajalt Peavalud</p> <p>Harv Isheemiline insult, pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (<i>reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS</i>), krambid, teadvushäired, sealhulgas kooma</p> <p>Väga harv Treemor</p>
Vaskulaarsed häired	<p>Sage Tromboos (eriti kavernoosete siinuste tromboos või süvaveenitromboos), hemorraagia</p>
Seedetrakti häired	<p>Väga sage Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu</p> <p>Sage Äge pankreatiit</p> <p>Harv Hemorraagiline pankreatiit, nekrotiseeriv pankreatiit, parotiit</p> <p>Väga harv Surmlõppega pankreatiit, pankrease pseudotsüst</p>
Maksa ja sapiteede häired	<p>Harv Võimaliku surmlõppega maksapuudulikkus, maksanekroos, kolestaas, ikterus</p> <p>Teadmata Maksasteatoos</p>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p>Väga sage Turse, väsimus</p> <p>Sage Valu (seljavalu, liigesevalu)</p>
Uuringud	<p>Väga sage Transaminaaside, vere bilirubiini, vere aluselise fosfataasi, vere kolesterooli, vere triglütseriidide, väga madala tihedusega lipoproteiini (VLDL), lipoproteiinlipaasi aktiivsuse, vere urea, ammoniaagi, vere laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) taseme tõus Antitrombiin III, vere fibrinogeeni, vere kolesterooli, madala tihedusega lipoproteiini (LDL), üldvalgu taseme langus</p> <p>Sage Amülaasi, lipaasi taseme tõus, elektroentsefalogrammi (EEG) kõrvalkalded (langenud alfalainete aktiivsus, tõusnud teeta- ja deltalainete aktiivsus).</p>

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi häired

Spectrila võib indutseerida erinevatesse immunoglobuliini klassidesse kuuluvaid antikehi (IgG, IgM, IgE). Need antikehad võivad indutseerida kliinilisi allergilisi reaktsioone, inaktiveerida ensüümide aktiivsust või kiirendada asparaginaasi eliminatsiooni.

Allergilised reaktsioonid võivad väljenduda nahaõhetuse, lööbe, valu (liigesevalu, seljavalu ja kõhuvalu), hüpotensiooni, turse/angioödeemi, urtikaaria, düspnoe, bronhospasmi või anafülaktilise šokina.

Allergiliste reaktsioonide tõenäosus suureneb koos manustatud annuste arvuga; väga harvadel juhtudel võivad reaktsioonid tekkida aga ka pärast asparaginaasi esimest annust.

Enamikku asparaginaasile ülitundlikkuse reaktsioone täheldatakse järgnevate ravifaaside (taasinduktsioonravi, hilinenud intensiivistamine) käigus.

Esmaselt diagnoositud ägeda lümfoidse leukeemiaga (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) lastel tehtud uuringus (uuring MC-ASP.5/ALL) esinesid järgmised allergiliste juhtude sagedused (tabel 2).

Tabel 2. Allergiliste reaktsioonidega patsientide sagedus (MC-ASP.5/ALL; ohutusanalüüside kogum)

Ravirühm	Spectrila	Võrdlusasparaginaas
Patsientide arv	97	101
Allergilised reaktsioonid 12 tunni jooksul pärast asparaginaasi infusiooni induktsioonravi ajal	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Mis tahes allergiline sündmus* 24 tunni jooksul pärast asparaginaasi infusiooni induktsioonravi ajal	16 (16%)	24 (24%)

*Sealhulgas kõik allergilised reaktsioonid 12 tunni jooksul pärast asparaginaasi infusiooni ning kõik kõrvaltoimed, mis avaldusid järgmiste sümptomitena (vastavalt CTCAE terminoloogiale): sünnikoop (minestus), hüpotensioon, lööve, õhetus, sügelus, düspnoe, reaktsioon süstekohal või hingamisteede obstruktsioon 24 tunni jooksul pärast asparaginaasi infusiooni

Ravi ajal Spectrilaga ei tuvastatud allergilist reaktsiooni ühelgi 12 imikust vanuses < 1 aasta (uuring MC-ASP.6/INF).

Allergia sümptomite tekkel tuleb Spectrila manustamine viivitamata katkestada (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

1...18-aastastel *de novo* ägeda lümfoidse leukeemiaga lastel/noorukitel tehtud uuringus (uuring MC-ASP.5/ALL) ilmnes, et induktsioonravi 33. päevaks olid Spectrila rühmas 10 patsiendil (10,3%) ja võrdlusrühmas 9 patsiendil (8,9%) tekkinud vähemalt ühes ajapunktis asparaginaasivastased antikehad. Sarnasel hulgal kummagi rühma patsientidest tekkisid asparaginaasivastased antikehad enne induktsioonijärgse ravifaasi algust (Spectrila rühmas 54,6% vs *E. coli*-asparaginaasi rühmas 52,5%).

Enamasti tekkisid asparaginaasivastased antikehad ajavahemikul 33. päeval tehtud viimasest asparaginaasi infusioonist kuni induktsioonijärgse ravi alguseni 79. päeval.

Ravi ajal Spectrilaga ei tuvastatud asparaginaasivastaseid antikehi ühelgi 12 imikust vanuses < 1 aasta (uuring MC-ASP.6/INF).

Hüpotüreoidism

Teatatud on mööduvast sekundaarsest hüpotüreoidismist, mis on tõenäoliselt tingitud seerumi türoksiini siduva globuliini taseme langusest, mida põhjustab asparaginaas-indutseeritud valgusünteesi inhibitsioon.

Hüpoalbumineemia

Valgusünteesi häire tõttu langeb asparaginaasiga ravitavatel patsientidel väga sageli seerumi valkude (eriti albumiini) tase (vt lõik 4.4). Hüpoalbumineemia võib viia turseni.

Düslipideemia

Asparaginaasiga ravitud patsientidel täheldatakse väga sageli kergeid kuni mõõdukaid vere lipiidide taseme muutusi (nt suurenenud või vähenenud kolesteroolitase, suurenenud triglütseriidide tase, suurenenud VLDL-i ja vähenenud LDL-i fraktsioon, suurenenud lipoproteiinlipaasi aktiivsus), mis kulgevad enamikul juhtudel ilma kliiniliste sümptomiteta. Samaaegne glükokortikoidide manustamine võib olla soodustav tegur. Harvadel juhtudel on aga teatatud raskest hüpertriglütserideemiast (triglütseriide > 1000 mg/dl), mis suurendab ägeda pankreatiidi tekkeohtu. Asparaginaasiga seotud hüperlipideemiat tuleb ravida vastavalt kliiniliste sümptomite tõsidusele.

Hüperammoneemia

Asparaginaasi sisaldavate raviskeemidega ravitud patsientidel on aeg-ajalt teatatud hüperammoneemiast, eriti kui patsientidel on ka maksafunktsiooni kahjustus. Väga harvadel juhtudel on teatatud raskest hüperammoneemiast, mis võib esile kutsuda neuroloogilisi häireid nagu krambihood ja kooma.

Hüperglükeemia ja hüpopglükeemia

Asparaginaasravi ajal täheldatakse väga sageli pankrease endokriinse talitluse muutusi, mis väljenduvad peamiselt hüperglükeemiana. Need nähud on tavaliselt mööduvad.

Harvadel juhtudel on teatatud diabeetilise ketoatsidoosist.

Asparaginaasiga ravitud patsientidel on sageli täheldatud hüpopglükeemiat, millega tavaliselt ei kaasne kliinilisi sümptomeid. Seda reaktsiooni põhjustav mehhanism pole teada.

Närvisüsteemi häired

Asparaginaasi sisaldavate raviskeemidega ravitud patsientidel on kesknärvisüsteemi reaktsioonidest täheldatud kõrvaltoimetena muu hulgas EEG muutusi, krampe, peeringlust, unisust, koomat ja peavalu.

Nende närvisüsteemi häirete põhjused pole selged. Võib olla vajalik välistada hüperammoneemia ja venoosete siinuste tromboos.

Harvadel juhtudel on asparaginaasi sisaldavate raviskeemidega ravi ajal täheldatud RPLSi.

Seedetrakti häired

Iiveldust/oksendamist täheldatakse asparaginaasi sisaldavate raviskeemidega ravitaval patsientidel väga sageli, kuid see on enamasti kergekujuline. Teatatud on ka anoreksiast, söögiisu langusest, kõhukrampidest, kõhulahtisusest ja kaalulangusest.

Äge pankreatiit on tekkinud vähem kui 10%-l patsientidest. Harvadel juhtudel võib tekkida hemorraagiline või nekrotiseeriv pankreatiit. Üksikutel juhtudel on see lõppenud surmaga. Kirjanduses on teatatud mõnest asparaginaas-indutseeritud parotiidi juhust.

Lapsed

Andmed Spectrila ohutusest < 1-aastastel imikutel on piiratud.

Täiskasvanud ja teised erirühmad

Kvalitatiivselt täheldatakse nii täiskasvanutel kui ka lastel samu asparaginaas-indutseeritud kõrvaltoimeid, kuid mõned kõrvaltoimetest (nt tromboemboolianähud) esinevad teadaolevalt sagedamini täiskasvanutel.

Kaasuvate haiguste, näiteks maksa- ja/või neerufunktsiooni kahjustuse suurema sageduse tõttu taluvad > 55-aastased patsiendid asparaginaasravi tavaliselt lastest halvemini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud ei ole ühestki kliiniliste sümptomitega asparaginaasi üleannustamise juhust. Kindel antidoot puudub. Ravi on sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained; teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX02

Toimemehhanism

Asparaginaas hüdrolyüsib asparagiini aspartaamhappeks ja ammoniaagiks. Vastupidiselt tavarakkudele on lümfoblastsetel kasvajakududel asparagiini süntetaasi oluliselt langenud ekspressiooni tõttu väga piiratud asparagiini sünteesimise võime. Seetõttu vajavad need asparagiini difusiooni rakuvälisest keskkonnast. Asparaginaasist indukseeritud seerumi asparagiinivarude tühjenemise tagajärjel häirub valgusüntees lümfoblastsetes kasvajakududes, aga mitte enamikus

tavarakkudes. Asparaginaas võib olla ka toksiline kiiresti paljunevatele tavarakkudele, mis teatud määral eksogeenselt asparagiinist sõltuvad.

Asparagiini kontsentratsioonide gradiendi tõttu ekstra- ja intravaskulaaruumis langeb asparagiini tase olulisel määral ka ekstravaskulaaruumides, nt liikvoris.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes *de novo* ALL-iga lastel (uuring MC-ASP.4/ALL) näidati, et kohe pärast asparaginaasi infusiooni lõppu langes seerumi asparagiini keskmine kontsentratsioon annustamiseelselt kontsentratsioonilt (ligikaudu 40 µM) alla bioanalüütilise meetodiga kvantifitseerimise alampiiri (< 0,5 µM). Keskmine asparagiini kontsentratsioon seerumis jäi alla 0,5 µM alates vahetult asparaginaasi esimese infusioonikorra lõpust kuni vähemalt kolmeks päevaks pärast viimast infusioonikorda. Seejärel tõusis asparagiini tase seerumis taas ja saavutas normaalväärtused 1...3 nädala jooksul.

Lisaks asparagiinile suudab asparaginaas lõhustada ka aminohapet glutamiini glutaamhappeks ja ammoniaagiks, aga selle efektiivsus on märksa väiksem. Kliinilised uuringud asparaginaasiga on näidanud, et glutamiini tase on vaid mõõdukalt mõjutatud ja inimeste vaheline varieeruvus on väga suur. Vahetult pärast asparaginaasi infusiooni lõppu langes glutamiini tase seerumis annustamiseelse tasemega 400 µM võrreldes maksimaalselt 50% võrra, kuid naases mõne tunni jooksul kiiresti normaalväärtusteni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

1...18-aastaste de novo ALL-iga laste/noorukite uuring

Spectrila efektiivsust ja ohutust võrreldi natiivse *E. coli*-asparaginaasiga (võrdlusravim) randomiseeritud kahepoolse pimemenetlusega kliinilises uuringus (uuring MC-ASP.5/ALL, ALL-i raviplaani DCOG ALL10 põhjal) 199 *de novo* ALL-iga 1 –18-aastaselt lapsel/noorukil. Patsiendid said 5000 Ü/m² asparaginaasi (Spectrila versus võrdlus-*E. coli*-asparaginaas) induktsioonravi 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. ja 33. päeval. Pärast induktsioonravi jätkus patsientide keemiaravi, sh asparaginaasravi.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle seerumi asparaginaasivarud induktsioonravi ajal täielikult tühjenesid (määratleti kui alla kvantifitseerimise alampiiri (< 0,5 µM) jääv seerumi asparaginaasi tase igal mõõtmiskorral 12. kuni 33. päevani). Uuringu eesmärk oli tõestada Spectrila mittehalemust võrdlusravimist *E. coli*-asparaginaasist esmase tulemusnäitaja osas.

Selle uuringu tulemuste kokkuvõte on tabelis 3.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused (MC-ASP.5/ALL; täielik analüüsikogum)

Ravirühm	Spectrila	Võrdlusasparaginaas
Patsientide arv	98	101
Seerumi asparaginaasivarude täielik tühjenemine		
<i>Jah</i>	93 (94,9%)	95 (94,1%)
<i>Ei</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Pole hinnatav</i>	3 (3,1%)	4 (4,0%)
<i>Erinevus (95% CI^a); P-väärtus^b</i>	0,8% (-6,25%; 8,04%); P = 0,0028	
Liikvori asparaginaasivarude täielik tühjenemine		
<i>Jah^c</i>	82 (83,7%)	88 (87,1%)
<i>Ei</i>	1 (1,0%)	6 (5,9%)
<i>Pole hinnatav</i>	15 (15,3%)	7 (6,9%)
<i>Erinevus (95% CI^a)</i>	-3,5% (-13,67%; 6,58%)	

Ravirühm	Spectrila	Võrdlusasparaginaas
Patsientide arv	98	101
Täieliku remissiooni esinemissagedus induktsioonravi lõpul		
<i>Jah</i>	90 (91,8%)	97 (96,0%)
<i>Ei</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Pole hinnatav / pole teada</i>	6 (6,1%)	2 (2,0%)
<i>Erinevus (95% CI^a)</i>	-4,2% (-11,90%; 2,81%)	
MRD seis induktsioonravi lõpul		
<i>MRD negatiivne</i>	29 (29,6%)	32 (31,7%)
<i>MRD positiivne</i>	63 (64,3%)	60 (59,4%)
<i>Pole hinnatav / pole teada</i>	6 (6,1%)	9 (8,9%)
<i>Erinevus (95% CI^a)</i>	-2,1% (-14,97%; 10,84%)	
<i>CI = usaldusvahemik; MRD = minimaalne jääkhaigus</i> <i>^a Tingimusteta täpne usaldusvahemik Chani ja Zhang'i järgi</i> <i>^b Tingimusteta täpne samaväärsuse („non-inferiority”) test binoomsete erinevuste suhtes piiratud maksimaalse hinnangulise tõenäosuse alusel</i> <i>^c Patsiente peeti ravile reageerijateks, kui asparagiini väärtus liukvoris uuringuplaani 33. päeval oli madalam kvantifitseerimise alammäärast.</i>		

Induktsioonravi ajal täheldati asparaginaasile tüüpilisi ravimi kõrvaltoimeid nagu maksaensüümide / bilirubiini taseme tõusu (\geq CTCAE III aste: 44,3% vs 39,6%), hemorraagiat või trombembooliat (\geq CTCAE II aste: 2,1% vs 4,0%) ja neurotoksilisust (\geq CTCAE III aste: 4,1% vs 5,9%) võrreldava sagedusega mõlemas rühmas (Spectrila versus võrdlusravim).

Uuring de novo ALL-iga imikute kohta

Kontrollita uuringus (uuring MC-ASP.6/INF) raviti 12 *de novo* ALL-iga imikut (mediaanvanus [vahemik] esimese infusiooni ajal: 6 kuud [0,5–12,2 kuud]) Spectrilaga uuringuplaani INTERFANT-06 raames. Patsiendid said asparaginaasi annuses 10 000 Ü/m², mis oli kohandatud patsiendi vanusele manustamise ajal (< 6 kuud: 6700 Ü/m²; 6–12 kuud: 7500 Ü/m²; > 12 kuud: 10 000 Ü/m²) induktsioonravi 15., 18., 22., 25., 29. ja 33. päeval. Seerumi asparaginaasivarud tühjenesid 11 patsiendil 12-st (92%). Kõik 12 patsienti (100%) olid pärast induktsioonravi täielikus remissioonis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Spectrila farmakokineetilised parameetrid määrati kindlaks 7 täiskasvanud patsiendil pärast 5000 Ü/m² intravenoosset infusiooni.

Imendumine

Asparaginaas ei imendu seedetraktist, mistõttu tuleb Spectrilat manustada intravenoosselt.

Jaotumine

Asparaginaas jaotub peamiselt intravaskulaarruumi. Keskmise (standardhälve; SD) jaotumismaht stabiilses olekus (V_{dss}) oli 2,47 l (0,45 l).

Ei ole leitud, et asparaginaas läbiks hematoentsefaalbarjääri mõõdetavates kogustes.

Asparaginaasi aktiivsuse maksimaalse seerumikontsentratsiooni mediaan (vahemik) oli 2324 Ü/l (1625...4819 Ü/l) ja 14 lapsel/noorukil 3350 Ü/l (2231...4526 Ü/l). Asparaginaasi aktiivsuse tipp seerumis (C_{max}) saavutati ligikaudu 2-tunnise viivitusega pärast infusiooni lõppu.

Pärast asparaginaasi annuse 5000 Ü/m² korduvat manustamist iga kolme päeva järel olid asparaginaasi aktiivsuse madalaimad tasemed 108...510 Ü/l.

Biotransformatsioon

Asparaginaasi metabolism pole teada, kuid arvatakse toimuvat retikulohistiotsütaarsüsteemis lagunemise kaudu ja seerumi proteaaside mõjul.

Eritumine

Seerumi asparaginaasi aktiivsuse keskmine terminaalne poolväärtusaeg (eritumise poolväärtusaeg) \pm standardhälve oli $25,8 \pm 9,9$ h vahemikus 14,2 kuni 44,2 h.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Asparaginaasi kliinilistes uuringutes saavutati enamikul patsientidel asparaginaasi aktiivsuse madalaim tase seerumis üle 100 Ü/l, mis korreleerus peaaegu alati seerumi ja liikvori asparaginaasivarude täieliku tühjenemisega. Isegi neil mõnel patsiendil, kelle asparaginaasi aktiivsuse madalaim tase seerumis oli 10–100 Ü/l, tekkis tavaliselt seerumi ja liikvori asparaginaasivarude täielik tühjenemine.

Lapsed

Farmakokineetilised parameetrid pärast 5000 Ü/m² Spectrila manustamist määrati 14 *de novo* ALL-iga lapsel/noorukil (vanuses 2...14 aastat) (uuring MC-ASP.4/ALL). Tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Spectrila farmakokineetilised parameetrid 14 lapsel/noorukil

Parameeter	Mediaan (vahemik)
Kõveraalne pindala (AUC _{0-72h})	60 165 (38 627...80 764) Ü*h/l
Maksimaalne seerumikontsentratsioon (C _{max})	3527 (2231...4526) Ü/l
Aeg C _{max} -i saavutamiseni	0 (0...2) tundi
Poolväärtusaeg	17,33 (12,54...22,91) tundi
Kogukliirens	0,053 (0,043...0,178) l/h
Jaotusmaht	0,948 (0,691...2,770) l

Asparaginaasi aktiivsuse madalaim tase seerumis, mida mõõdeti 81 *de novo* ALL-iga lapsel/noorukil induktsioonravi ajal kolme päeva möödumisel asparaginaasi infusioonist (vahetult enne järgmise annuse manustamist), oli 168...184 Ü/l (uuring MC-ASP.5/ALL).

Seerumi aktiivsuse madalaim tasemeid mõõdeti 12 *de novo* ALL-iga imikul (vanuses sünnist kuni 1 aastani) (uuring MC-ASP.6/INF). Seerumi asparaginaasi aktiivsuste madalaimate tasemete mediaan (vahemik) 18., 25. ja 33. päeval oli vastavalt 209 (42...330) Ü/l, 130 (6...424) Ü/l ja 32 (1...129) Ü/l. Eelneva kahe mõõtmisega võrreldes oli aktiivsuse taseme madalam mediaan 33. päeval tingitud osaliselt sellest, et viimane seerumiproov võeti 4 päeva pärast asparaginaasi viimast infusioonikorda, võrreldes ülejäänud kordade kolme päevaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud rottidel ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, välja arvatud kerge, kuid oluline salureetiline toime ALL-i/LBL-iga patsientidele soovituslikust tasemest madalamate annuste juures.

Lisaks suurenesid uriini pH-väärtus ja neerude suhteline kaal kliinilistest maksimaalsetest plasmakontsentratsioonidest tunduvalt suuremate plasmakontsentratsioonide juures omades vähest kliinilist tähendust.

Asparaginaasi kohta avaldatud tõestatud andmete kohaselt on asparaginaasi mutageenne, klastogeenne ja kantserogeenne potentsiaal ebaoluline.

Paljudel liikidel, sealhulgas hiirtel, rottidel ja/või küülikutel põhjustas asparaginaas vääraarengute (sealhulgas kesknärvisüsteemi, südame ja luustiku vääraarengud) ja loote surmade esinemissageduse tõusu annustes, mis on kliiniliselt soovitatud annustega sarnased või suuremad (ühikutes Ü/m²).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravimi kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja tingimuste eestkasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu 20 ml klaasviaal (I tüüpi klaas), mis on suletud butüülkummist punnkorgi, alumiiniumsulguri ja eemaldatava plastkattega ja sisaldab 10 000 ühikut asparaginaasi.

Iga pakend sisaldab kas 1 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pulbri lahustamiseks süstitakse 3,7 ml süstevett süstlaga ettevaatlikult viaali siseseina vastu (mitte süstida otse pulbrile ega pulbrisse). Sisu lahustatakse viaali aeglaselt keerates (vältida loksutamist tingitud vahu teket). Manustamiskõlblik lahus võib olla veidi küütleb.

Asparaginaasi väljaarvutatud kogus lahustatakse veel 50...250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa
Tel.: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100
E-post: contact@medac.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1072/001
EU/1/15/1072/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Spectrila 10 000 Ü infusioonilahuse kontsentradi pulber
asparaginaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbri vial sisaldab 10 000 ühikut asparaginaasi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 2500 ühikut asparaginaasi.

3. ABIAINED

Abiaine: sahharoos

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 vial
5 viali

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne pärast täiendavat lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kasutusaegne stabiilsus on tõestatud 2 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1072/001 (1 viaal)
EU/1/15/1072/002 (5 viaali)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Spectrila 10 000 Ü infusioonilahuse kontsentradi pulber
asparaginaas

AINULT intravenoosseks manustamiseks.
Intravenoosne manustamine pärast täiendavat lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Hoida külmkapis.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Spectrila 10 000 Ü infusioonilahuse kontsentradi pulber asparaginaas

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Spectrila ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spectrila saamist
3. Kuidas Spectrila't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spectrila't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Spectrila ja milleks seda kasutatakse

Spectrila sisaldab asparaginaasi, mis on vähirakkude kasvuks vajalikke loomulikke aineid häiriv ensüüm. Kõik rakud vajavad eluks aminohapet nimetusega asparagiin. Tavarakud suudavad asparagiini ise toota, kuid mõned vähirakud seda ei suuda. Asparaginaas langetab asparagiini taset vere vähirakkudes ja peatab vähi kasvamise.

Spectrila't kasutatakse laste raviks, kellel on äge lümfoblastne leukeemia (ÄLL), mis on verevähi vorm. Spectrila't kasutatakse osana kombinatsioonravist.

2. Mida on vaja teada enne Spectrila saamist

Spectrila't ei tohi kasutada:

- kui olete asparaginaasi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on või on varem olnud pankreasepõletik (pankreatiit);
- kui teil on rasked maksatalitluse häired;
- kui teil on verehüübimishäire (nt hemofiilia);
- kui teil esines eelmise asparaginaasi ravi ajal tugev veritsus (verejooks) või tekkis verehüüve (tromboos).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Spectrila saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Ravi ajal Spectrila'ga võivad tekkida järgmised eluohtlikud seisundid:

- raske pankreasepõletik (äge pankreatiit);
- maksahäired;
- tõsine allergiline reaktsioon, mis tekitab hingamisraskusi või pearinglust;
- verehüübimishäired (veritsus või verehüüvete teke);
- kõrge veresuhkru tase.

Enne Spectrila'ga ravi alustamist ja ravi ajal teeb teie arst teile vereanalüüsid.

Rasketel maksahäiretel korral tuleb ravi Spectrila'ga viivitamatult katkestada.

Allergia sümptomite tekkimisel tuleb Spectrila intravenoosne infusioon viivitamata katkestada. Teile võidakse anda allergiavastaseid ravimeid ja vajaduse korral vereringet stabiliseerivaid ravimeid. Enamikul juhtudel võib teie ravi jätkata teiste ravimitega, mis sisaldavad asparaginaasi teisi vorme.

Verehüübimishäirete ravimiseks võib olla vaja teile üle kanda värsket plasmat või manustada teatud tüüpi valku (antitrombiin III), et vähendada veritsuse ja verehüüvete tekkimise (tromboosi) ohtu.

Kõrge veresuhkru sisaldus võib vajada ravi intravenoossete vedelike ja/või insuliiniga.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (mida iseloomustavad peavalu, segasus, krampihood ja nägemiskadu) võib vajada vererõhku langetavaid ravimeid ning krampide korral antiepileptilist ravi.

Muud ravimid ja Spectrila

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on tähtis, kuna Spectrila võib mõju kaudu maksale, millel on ravimite kehast eemaldamisel oluline roll, suurendada teiste ravimite kõrvaltoimeid.

Lisaks on äärmiselt oluline öelda oma arstile, kui kasutate mis tahes ravimeid järgmistest.

- Vinkristiini (kasutatakse teatavate vähivormide raviks), kuna vinkristiini ja asparaginaasi üheaegne manustamine võib suurendada teatud kõrvaltoimete ohtu. Selle vältimiseks manustatakse vinkristiini tavaliselt 3...24 tundi enne asparaginaasi.
- Glükokortikoide (põletikuvastased ravimid, mis vähendavad immuunsüsteemi reaktsiooni), kuna glükokortikoidide ja asparaginaasi üheaegne kasutamine võib suurendada verehüüvete moodustumise (tromboosi) riski.
- Verehüübimist vähendavad ravimid, näiteks antikoagulandid (nt varfariin ja hepariin), dipüridamool, atsetüülsalitsüülhape või valu- ja põletikuvastased ravimid), kuna nende ravimite kasutamine koos asparaginaasiga võib suurendada veritsuse riski.
- Ravimeid, mis metaboliseeritakse maksas (nt paratsetamool, atsetüülsalitsüülhape, tetratsükliin), kuna kõrvaltoimete oht võib suurenedada.
- Asparaginaas võib mõjutada metotreksaadi või tsütarabiini (kasutatakse teatud vähivormide raviks) efektiivsust:
 - kui asparaginaasi manustatakse pärast neid ravimeid, võib nende toime suurenedada;
 - kui asparaginaasi manustatakse enne neid ravimeid, võib nende toime nõrgeneda.
- Ravimeid, millel võib olla kahjustav toime maksatalitlusele (nt paratsetamool, atsetüülsalitsüülhape, tetratsükliin), kuna samaaegne ravi asparaginaasiga võib neid kahjulikke toimeid süvendada.
- Ravimeid, mis võivad alla suruda luuüdi talitlust (nt tsüklofosfamiid, doksorubiin, metotreksaat), kuna samaaegne ravi asparaginaasiga võib neid toimeid süvendada. Võite olla nakkustele vastuvõtlikum.
- Muid vähivastaseid ravimeid, kuna need võivad soodustada liigse kusi happe vabanemist, kui asparaginaas kasvajakke hävitab.

Vaktsineerimine

Samaaegne elusvaktsiinidega vaktsineerimine võib suurendada tõsise nakkuse tekkeohtu. Seetõttu ei tohiks teid elusvaktsiinidega vaktsineerida enne, kui Spectrila'ga ravi lõppemisest on möödunud vähemalt 3 kuud.

Rasedus ja imetamine

Andmed asparaginaasi kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Spectrilat ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi asparaginaasiga. Ei ole teada, kas asparaginaas eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi Spectrila't kasutada imetamise ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui olete seksuaalselt küpses eas, peate kasutama keemiaravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu rasestumisvastaseid vahendeid või hoiduma seksuaalvahekordadest. Kuna suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide kaudset koostoimet asparaginaasiga ei saa välistada, ei loeta suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid piisavalt usaldusväärseteks. Fertiilses eas naised peavad kasutama suukaudsete rasestumisvastaste vahendite asemel muud meetodit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid selle ravimiga ravi ajal, kuna ravim võib tekitada uimasust, väsimust või segasust.

3. Kuidas Spectrila't kasutada

Spectrila't valmistavad ette ja manustavad tervishoiutöötajad. Teie arst otsustab annuse, mida saate. Annus sõltub teie kehapindalast, mis arvutatakse teie pikkuse ja kaalu alusel.

Spectrila't manustatakse veeni. Seda manustatakse tavaliselt koos teiste vähivastaste ravimitega. Ravi kestus sõltub teie haiguse ravimiseks kasutatavast kindlast keemiaraviskeemist.

Kasutamine täiskasvanutel

Spectrila soovituslik annus täiskasvanutele on 5000 Ü kehapindala m² kohta, manustatuna iga kolme päeva järel.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovituslik annus 1–18-aastastele lastele ja noorukitele on 5000 Ü/m² kehapindala kohta, manustatuna iga kolme päeva järel.

Soovituslik annus 0...12 kuu vanustele imikutele on järgmine:

- vanus alla 6 kuu: 6700 Ü/m² kehapindala kohta;
- vanus 6...12 kuud: 7500 Ü/m² kehapindala kohta.

Kui teile manustatakse Spectrila't rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et teile manustati liiga palju Spectrila't, teavitage sellest võimalikult kiiresti oma arsti või meditsiiniõde.

Ei ole teada ühtki asparaginaasi üleannustamise juhtu, kus patsientidel oleks tekkinud üleannustamise sümptomid. Vajaduse korral ravib arst teie sümptomeid ja osutab toetavat ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti viivitamata ja lõpetage Spectrila võtmine, kui teil tekivad:

- kõhunäärmpõletik, mis põhjustab tugevat kõhu- ja seljavalu;
- rasked maksafunktsiooni kõrvalekalded (määratletakse laborianalüüsidega);
- allergilised reaktsioonid, sealhulgas tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk), nahaõhetus, lööve, madal vererõhk, näo ja kõri turse, nõgestõbi, hingeldus;
- verehüübimishäired, näiteks veritsus, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK) või verehüübed (tromboos);
- kõrge veresuhkru sisaldus (hüperglükeemia).

Allpool on loetletud kõik muud kõrvaltoimed nende esinemissageduse järgi.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või vesine väljaheide (kõhulahtisus);

- vedeliku kogunemine (turse);
- väsimus;
- kõrvalekalded laborianalüüsid, sealhulgas verevalkude, rasva või maksaensüümide taseme muutused või urea kõrge tase veres.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kerge kuni mõõdukas kõigi vererakkude arvu langus;
- allergilised reaktsioonid, sealhulgas vilistav hingamine (bronhospasm) või hingamisraskus;
- madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia);
- söögiisu või kaalu langus;
- depressioon, hallutsinatsioonid või segasus;
- närvilisus (agiteeritus) või somnolentsus (unisus);
- muutused elektroentsefalogrammil (aju elektrilist aktiivsust näitav kõver);
- kõrge amülaasi ja lipaasi tase veres;
- valu (seljavalu, liigesevalu, kõhuvalu).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kõrge kusiha tase veres (hüperurikeemia);
- kõrge ammoniaagi tase veres (hüperammoneemia);
- peavalu.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- diabeetiline ketoatsidoos (ravimata veresuhkrutaseme tüsistus);
- krampid, rasked teadvushäired, sealhulgas kooma ja insult;
- pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (seisund, mida iseloomustavad peavalu, segasus, krampid ja nägemise kadu);
- süljenäärmete põletik (parotiit);
- kolestaas (sapivoolu takistus maksast);
- ikterus;
- maksarakkude hävinemine (maksarakkude nekroos);
- surmaga lõppeda võiv maksapuudulikkus.

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- kilpnäärme või kõrvalkilpnäärmete talitluse langus;
- sõrmede kerge treemor (värisemine);
- pankrease pseudotsüstid (ägeda kõhunäärme põletiku järgselt tekkivad vedelikukogumid).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- infektsioonid;
- rasvmaks.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Spectrila't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse stabiilsus on tõestatud 2 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Spectrila sisaldab

- Toimeaine on asparaginaas. Üks pulbri viaal sisaldab 10 000 ühikut asparaginaasi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 2500 ühikut asparaginaasi.
- Teine koostisosa on sahharoos.

Kuidas Spectrila välja näeb ja pakendi sisu

Spectrila't turustatakse infusioonilahuse kontsentradi pulbrina.

Pulber on valge ja seda turustatakse läbipaistvas klaasviaalis, millel on kummist punnkork, alumiiniumsulgur ja eemaldatav plastkate.

Spectrila on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

Tel.: +49-4103-8006-0

Faks: +49-4103-8006-100

E-post: contact@medac.de

Infoleht on viimati uuendatud <KK/AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Spectrilat võivad kasutada vaid selliste raviskeemide alal kogenud arstid.

Soovituslikud kontrolluuringud ja ohutusalsed ettevaatusabinõud

Enne ravi alustamist tuleb kindlaks määrata bilirubiini ja maksa transaminaaside tase ning hüübimisparameetrid (osalise tromboplastiini aeg [PTT], protrombiiniaeg [PT], antitrombiin, fibrinogeen ja D-dimeerid).

Pärast asparaginaasi manustamist on soovitatav hoolikalt kontrollida bilirubiini, maksa transaminaase, vere/uriini glükoositaset, hüübimisparameetreid (PTT, PT, antitrombiin III, fibrinogeen ja D-dimeerid), amülaasi, lipaasi, triglütseriide ja kolesterooli.

Äge pankreatiit

Ravi asparaginaasiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib äge pankreatiit. Äge pankreatiit on tekkinud vähem kui 10%-l patsientidest. Harvadel juhtudel võib tekkida hemorraagiline või nekrotiseeriv pankreatiit. Üksikute juhtudel on see lõppenud surmaga. Kliinilised sümptomid on muu hulgas kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja anoreksia. Seerumi amülaasi ja lipaasi tase on tavaliselt tõusnud, kuigi mõnel patsiendil võivad need valgusünteesi häire tõttu tavapärased olla. Raske hüpertriglütserideemiaga patsientidel on suurem oht ägeda pankreatiidi tekkeks. Neid patsiente ei tohi enam ühegi asparaginaasipreparaadiga ravida.

Hepatotoksilisus

Harvadel juhtudel on kirjeldatud raskeid maksakahjustusi, sealhulgas kolestaasi, ikterust, maksanekroosi ja surmlõppega maksapuudulikkust (vt lõigud 4.8 ja 4.5). Enne asparaginaasravi ja ravi ajal tuleb maksaparametreid hoolikalt jälgida.

Ravi asparaginaasiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib raske maksafunktsiooni kahjustus (bilirubiini tase > 3 korda üle normi ülempiiri; transaminaasid > 10 korda üle normi ülempiiri), raske hüpertriglütserideemia, hüperglükeemia või hüübimishäire (nt venoosete siinuste tromboos, tugev veritsus).

Allergia ja anafülaksia

Raskete anafülaktiliste reaktsioonide ohu tõttu ei tohi asparaginaasi manustada intravenoosse boolussüstina. Allergia sümptomite tekkimisel tuleb asparaginaasi manustamine viivitamata katkestada ja tagada sobiv ravi, sh võib manustada antihistamiine ja kortikosteroide.

Hüübimishäired

Asparaginaasi põhjustatud valgusünteesi inhibitsiooni tõttu (II, V, VII, VIII ja IX faktori, proteiinide C ja S ning antitrombiin III [AT III] vähenenud süntees) võivad tekkida hüübimishäired, mis väljenduvad kas tromboosi, dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) või veritsusena. Tromboosioht näib olevat veritsusohust suurem. Kirjeldatud on ka tsentraalveeni kateetrite kasutamise seostatud sümptomaatilisi tromboose. Enne asparaginaasravi ja ravi ajal on oluline hüübimisparameetreid sageli hinnata. AT III vähenemise korral tuleb pidada nõu eriarstidega.

Hüperglükeemilised seisundid

Asparaginaas võib insuliinootmise languse tagajärjel tekitada hüperglükeemiat. Lisaks võib see vähendada insuliini sekretsiooni pankrease β -rakkudest ja häirida insuliinireseptorite talitlust. Sündroom on tavaliselt iselahenev. Harvadel juhtudel võib see aga viia diabeetilise ketoatsidoosini. Samaaegne ravi kortikosteroididega süvendab seda toimet. Seerumi ja uriini glükoositaset tuleb regulaarselt jälgida ning kliinilise näidustuse kohaselt reguleerida.

Antineoplastilised ained

Asparaginaasist indutseeritud kasvajakarakkude hävimisel võib vabaneda suures koguses kusihapet, mis viib hüperurikeemiani. Seda mõju soodustab teiste antineoplastiliste ravimite samaaegne manustamine. Uriini agressiivne alkaliseerimine ja allopurinooli kasutamine võib aidata uraatnefroopaatiat vältida.

Glükokortikoidid

Suuremat tromboosiohtu induktsioonravi ajal asparaginaasi ja prednisooniga täheldati lastel, kellel oli geneetiline protrombootiline riskitegur (V-faktori G1691A-mutatsioonid, protrombiin G20210A-variant, metüleentetrahydrofolaadi reduktaasi [MTHFR] T677T-genotüüp, suurenenud lipoproteiin A tase, hüperhomotsüsteineemia).

Rasestumisvastased vahendid

Ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõpetamist asparaginaasiga tuleb kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna suukaudsete rasestumisvastaste vahendite komponentide kaudset koostoimet asparaginaasiga ei saa välistada, ei loeta suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid sellistel kliinilistel juhtudel piisavalt usaldusväärseteks.

Philadelphia-kromosoom-positiivsed patsiendid

Spectrila efektiivsus ja ohutus Philadelphia-kromosoom-positiivsetel patsientidel ei ole tõestatud.

Asparaginaasi aktiivsus

Asparaginaasi aktiivsuse kiirenenud eliminatsiooni välistamiseks võib mõõta asparaginaasi aktiivsuse taset seerumis või plasmas. Eelistatavalt tuleks tasemeid mõõta kolm päeva pärast viimast asparaginaasi manustamiskorda, s.t tavaliselt vahetult enne järgmise asparaginaasi annuse manustamist. Asparaginaasi aktiivsuse madala taseme puhul kaasneb tihti asparaginaasivastaste antikehade tekkimine. Sellistel juhtudel tuleb kaaluda muu asparaginaasipreparaadi vastu vahetamist ning pidada nõu eriarstidega.

Hüpoalbumineemia

Valgusünteesi häire tõttu langeb asparaginaasiga ravitavatel patsientidel väga sageli seerumi valkude (eriti albumiini) tase. Kuna seerumivalk on mõnede toimeainete sidumisel ja transportimisel oluline, tuleb seerumivalgu taset regulaarselt jälgida.

Hüperammoneemia

Kõigil teadmata põhjusega neuroloogiliste sümptomitega või ägeda ja pikaajalise oksendamisega patsientidel tuleb määrata plasma ammoniaagisisaldust. Hüperammoneemia ja tõsiste kliiniliste sümptomite korral tuleb alustada terapeutiliste ja farmakoloogiliste meetmetega, mis alandavad kiiresti plasma ammoniaagisisaldust (nt valgu manustamise piiramine ja hemodialüüs), toovad patsiendi välja kataboolsest seisundist ja suurendavad lämmastikujääkide eritumist, ning pidada nõu eriarstidega.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom

Mis tahes asparaginaasravi ajal võib harvadel juhtudel tekkida pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS). Seda sündroomi iseloomustavad magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul pöörduvad (kestusega mõni päev kuni kuu) kolded/turse peamiselt aju posterioorsetes piirkondades. RPLSi olulisemad sümptomid on vererõhu tõus, krambihood, peavalud, vaimse seisundi muutused ja ägedad nägemishäired (peamiselt kortikaalne pimedus või homonüümne hemianopsia). Pole selge, kas RPLSi põhjustasid asparaginaas, kaasuv ravi või kaasuvad haigused. RPLSi ravitakse sümptomaatiliselt, sh krambihooegade ravi. Vajalikuks võib osutada ka immunosupressiivsete ravimite samaaegse manustamise katkestamine või annuste vähendamine, samuti tuleb pidada nõu eriarstidega.

Käsitsemine

Pulbri lahustamiseks süstitakse 3,7 ml süstevett süstlaga **ettevaatlikult viaali siseseina vastu** (mitte süstida otse pulbrile ega pulbrisse). Sisu lahustatakse viaali aeglaselt keerates (vältida loksutamisest tingitud vahu teket). Kasutusvalmis lahus võib olla veidi küütlelev.

Väljaarvutatud hulk asparaginaasi lahustatakse edasi 50...250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses.

Manustamisviis

Ainult intravenoosseks manustamiseks. Asparaginaasi patsiendile vajaliku igapäevase koguse võib lahjendada lõpliku mahuga 50...250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses.

Manustamise kestus

Asparaginaasi lahjendatud lahus tuleb infundeerida 0,5...2 tunni jooksul. Asparaginaasi ei tohi manustada boolusena.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.