

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spectrila 10 000 E por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 egység aszparaginázt tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként*.
Feloldás után az oldat 2500 egység aszparaginázt tartalmaz milliliterenként.

Egy egység (E) meghatározása az az enzimmennyiség, amely 7,3-es pH-érték és 37 °C-os hőmérséklet mellett percenként egy μmol ammónia felszabadításához szükséges.

*Előállítása rekombináns DNS-technológiával, *Escherichia coli*-sejtekben történik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Spectrila akut lymphoblastos leukaemia (ALL) kezelésére alkalmazott antineoplasztikus kombinációs terápia komponenseként javallott gyermekeknél és serdülőknél a születéstől 18 éves korig, valamint felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Spectrila-t az antineoplasztikus készítmények alkalmazásában jártas orvosok és egészségügyi szakemberek írhatják fel, és adhatják be. Kizárólag kórházban adható be, ahol az újraélesztéshez szükséges megfelelő felszerelés rendelkezésre áll.

Adagolás

A Spectrila-t általában kombinációs kemoterápiás protokollok részeként, más antineoplasztikus szerekkel együtt alkalmazzák (lásd még 4.5 pont).

Felnőttek és 1 évesnél idősebb gyermekek és serdülők

Az aszparagináz ajánlott intravénás adagja 5000 egység testfelület- (body surface area, BSA) négyzetméterenként (E/m^2), háromnaponta adva.

A kezelés monitorozható a Spectrila beadása után három nappal mért mélyponti szérumszparagináz-aktivitás alapján. Ha az aszparagináz-aktivitási értékek nem érik el a célértéket, megfontolható az áttérés más aszparagináz-készítményre (lásd 4.4 pont).

0-12 hónapos gyermekek

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat alapján csecsemőknél az ajánlott adag a következő:

- 6 hónapos kor alatt: 6700 E/testfelület m^2 ,
- 6 - 12 hónapos korban: 7500 E/testfelület m^2 ,

A Spectrila felnőtteknél történő alkalmazásának hatásosságáról és biztonságosságáról kevés adat áll rendelkezésre.

A Spectrila indukció utáni kezelési fázisokban történő alkalmazásának hatásosságáról és biztonságosságáról nagyon kevés adat áll rendelkezésre.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem szükséges dózismódosítás.

Májkárosodás

Enyhe-közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek nem szükséges dózismódosítás. A Spectrila súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek azonban nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Idősek

65 éven felüli betegek kezelésével kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Az alkalmazás módja

A Spectrila kizárólag intravénás infúzióban alkalmazható.

A Spectrila betegenként szükséges napi mennyisége 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióban 50–250 ml végleges térfogatra hígítható. Az aszparagináz hígított oldatát 0,5-2 órán keresztül lehet infúzióban beadni.

Az aszparaginázt tilos bólus adagban beadni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, bármely natív (nem pegilált) *E. coli*-aszparagináz-készítménnyel vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Pancreatitis.
- Súlyos májkárosodás (a bilirubinszint meghaladja a normál tartomány felső határának [upper limit of normal, ULN] 3-szorosát; a transzaminázok szintje meghaladja az ULN 10-szeresét).
- Eleve fennálló, ismert coagulopathia (például haemophilia).
- Korábbi aszparagináz-terápia mellett kialakult pancreatitis, súlyos vérzés vagy súlyos thrombosis a körelőzményben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános információ és monitorozás

Az aszparagináz-kezelés alatt a következő életveszélyes helyzetek állhatnak elő a betegek bármely korcsoportjában:

- akut pancreatitis,
- hepatotoxicitás,
- anaphylaxia,
- véralvadási zavarok, beleértve a centrális vénás katéterek használata kapcsán fellépő, tünetekkel járó thrombosis is,
- hyperglykaemiás állapotok.

A terápia megkezdése előtt meg kell határozni a bilirubinszintet, a máj-transzaminázok szintjét és az alvadási paramétereket (úgy mint parciális tromboplastin idő [PTT], protrombin idő [PT], antitrombin III és fibrinogén).

Bármilyen aszparagináz-készítmény adása után a bilirubinszint, a máj-transzamináz-szintek, a vér-/vizelet-glükózsztint, az alvadási paraméterek (például PTT, PT, antitrombin III, fibrinogén és D-dimer), valamint az amiláz-, lipáz-, triglicerid- és koleszterinszint szoros monitorozása ajánlott.

Akut pancreatitis

Azoknál a betegeknél, akiknél akut pancreatitis lép fel, abba kell hagyni az aszparaginázzal végzett kezelést. Akut pancreatitis a betegek kevesebb, mint 10%-ánál alakult ki. Ritka esetekben haemorrhagiás vagy nekrotizáló pancreatitis alakul ki. Egyes esetekben beszámoltak halálos kimenetelről. A klinikai tünetek közé tartozik a hasi fájdalom, hányinger, hányás és étvágytalanság. A szérum-amiláz- és lipázsztint általában emelkedett, bár néhány betegnél a fehérjeszintézis zavara miatt normális lehet. A súlyos fokú hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeknél fokozott az akut pancreatitis kialakulásának kockázata.

Ezek a betegek a továbbiakban semmilyen aszparagináz-készítménnyel nem kezelhetők (lásd még 4.3 és 4.8 pont).

Hepatotoxicitás

Ritka esetekben súlyos májkárosodást írtak le, amely magába foglalja a cholestasist, icterust, májnekrozist és a halálos kimenetelű májelégtelenséget (lásd 4.8 és 4.5 pont). Az aszparaginázzal végzett kezelés előtt és alatt a májfunkciós paraméterek szoros ellenőrzése szükséges.

Amennyiben a betegnél súlyos májkárosodás (a bilirubinszint meghaladja a normál tartomány felső határának (upper limit of normal, ULN) 3-szorosát; a transzaminázok szintje meghaladja az ULN 10-szeresét), súlyos hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia vagy véralvadási zavar (például vénás sinus thrombosis, súlyos vérzés) alakul ki, az aszparagináz-kezelést meg kell szakítani.

Allergia és anaphylaxia

Az aszparagináz nem adható be bólus intravénás injekció formájában a súlyos anaphylaxiás reakciók kockázata miatt.

Előzőleg intracutan próba végezhető vagy kis mennyiségű intravénás teszt dózis alkalmazható.

Ugyanakkor egyik eljárás sem teszi lehetővé annak pontos előrejelzését, hogy mely betegek fognak allergiás reakciót tapasztalni.

Amennyiben allergiás tünetek jelentkeznek, az aszparagináz alkalmazását azonnal le kell állítani, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni, amelybe beletartozhat antihisztaminok és kortikoszteroidok adása.

Véralvadási zavarok

A fehérjeszintézis aszparagináz okozta gátlása (a II-es, V-ös, VII-es, VIII-as és IX-es faktor, a protein C és S, valamint az antitrombin III [AT III] csökkent szintézise) miatt véralvadási zavarok léphetnek fel, amelyek megnyilvánulhatnak thrombosisban, disszeminált intravasculáris coagulációban (DIC) vagy vérzésben. A thrombosis kockázata magasabbnak tűnik a vérzés kockázatánál. Centrális vénás katéterek használata kapcsán fellépő, tünetekkel járó thrombosis is leírtak.

A thromboticus eseményeknek körülbelül fele az agyi erekben történik. Vénás sinus thrombosis alakulhat ki. Az ischaemiás stroke ritka.

A véralvadás fiziológiás gátlószereinek (protein C, protein S, antitrombin) szerzett vagy genetikai eredetű csökkent szintjét is leírták a vasculáris szövődeményekkel összefüggésben.

Fontos az alvadási paraméterek gyakori ellenőrzése az aszparagináz-kezelés előtt és alatt. Amennyiben az AT III-szint csökkent, szakorvos tanácsát kell kérni.

Hyperglykaemiás állapotok

Az aszparagináz hyperglykaemiát válthat ki a csökkent inzulintermelés következtében. Ezen kívül csökkentheti a pancreas β -sejtjeinek inzulinszekrúcióját, és károsíthatja az inzulinreceptorok működését. A szindróma általában magától megszűnik. Ugyanakkor ritka esetekben diabetikus ketoacidosishoz vezethet. A kortikoszteroidokkal végzett egyidejű kezelés hozzájárulhat ehhez a hatáshoz. A szérumban és a vizelet glükózsintjét rendszeresen ellenőrizni, és klinikailag indokolt esetben kezelni kell.

Antineoplasztikus szerek

Az aszparagináz által kiváltott tumorsejt-destrukció következtében nagy mennyiségű húgysav szabadulhat fel, hyperuricaemiát eredményezve. Egyéb antineoplasztikus gyógyszerek együttdadása hozzájárul ehhez a hatáshoz. A vizelet agresszív lúgosításával és allopurinol alkalmazásával megelőzhető az urát-nephropathia.

Glükokortikoidok

Az aszparaginázzal és prednizzonnal végzett indukciós terápia alatt a thrombosis magasabb kockázatát észlelték olyan gyermekeknél, akiknél genetikai eredetű prothromboticus kockázati tényezők (az V-ös faktor G1691A-mutációi, a protrombin G20210A-variánsa, T677T-genotípusú metilén-tetrahidrofolát-reduktáz [MTHFR], emelkedett lipoprotein A-szint, hyperhomocysteinaemia) álltak fenn.

Fogamzásgátlók

Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és az aszparagináz-kezelés abbahagyását követően legalább 3 hónapig. Mivel az orális fogamzásgátló összetevői és az aszparagináz közötti közvetett interakció nem zárható ki, ilyen klinikai helyzetben az orális fogamzásgátlók nem tekinthetők kellően biztonságosnak (lásd 4.6 pont).

Philadelphia-kromoszóma-pozitív betegek

A Spectrila hatásosságát és biztonságosságát Philadelphia-kromoszóma-pozitív betegek esetében nem igazolták.

Ajánlott kontrollvizsgálatok a betegek valamennyi korcsoportjára vonatkozóan

Aszparagináz-aktivitás

Az aszparagináz-aktivitás gyorsult csökkenésének kizárása érdekében elvégezhető az aszparagináz aktivitási szintjének mérése a szérumban vagy a plazmában. Az aktivitási szinteket lehetőség szerint az aszparagináz utolsó beadása után három nappal kell mérni, vagyis általában közvetlenül az aszparagináz következő dózisának beadása előtt. Az alacsony aszparagináz-aktivitási szintet gyakran kíséri anti-aszparagináz antitestek megjelenése. Ilyen esetekben megfontolandó másik aszparagináz-készítményre váltani. Először szakorvos tanácsát kell kérni.

Hypoalbuminaemia

A gátolt fehérjeszintézis következtében a szérumfehérje- (különösen albumin-) szint nagyon gyakran csökken az aszparaginázzal kezelt betegeknél. Mivel a szérumfehérjék fontosak bizonyos hatóanyagok kötéséhez és transzportjához, a szérumfehérjeszintet rendszeresen ellenőrizni kell.

Hyperammonaemia

Minden olyan betegnél meg kell határozni a plazma ammóniaszintjét, akinél tisztázatlan eredetű neurológiai tünetek vagy súlyos és hosszan tartó hányás lép fel. Súlyos klinikai tünetekkel járó hyperammonaemia esetén meg kell kezdeni a plazma ammóniaszintjét gyorsan csökkentő terápiás intézkedéseket és gyógyszeres kezelést (például a fehérjebevitel csökkentése és haemodialysis),

valamint a katabolikus állapot visszafordítását, továbbá fokozni kell a nitrogéntartalmú salakanyagok eltávolítását és szakorvos tanácsát kell kérni.

Reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma

Ritka esetekben bármely aszparagináz-készítménnyel végzett kezelés alatt jelentkezhet reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS) (lásd 4.8 pont). Ezt a tünetegyüttest mágneses rezonancia képalkotás (MRI) során főként az agy posterior régióiban észlelhető reverzibilis (néhány naptól néhány hónapig fennálló) laesiók/oedema jellemzi. Az RPLS tünetei közé elsősorban az emelkedett vérnyomás, a görcsrohamok, fejfájás, a mentális státuszban bekövetkező változások, valamint az akut látásromlás (elsősorban kérgi vakság és homonym hemianopia) tartoznak. Nem tisztázott, hogy az RPLS-t az aszparagináz, az egyidejű kezelés vagy az alapbetegségek okozzák-e. Az RPLS-re tüneti kezelést kell alkalmazni, amelybe beletartozik az esetleges görcsrohamok kezelése. Szükséges lehet az egyidejűleg alkalmazott immunosuppresszív gyógyszerek alkalmazásának leállítása vagy dózisének csökkentése. Szakorvos tanácsát kell kérni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Általános információk

Az aszparagináz a májműködésre gyakorolt hatása révén fokozhatja más gyógyszerek toxicitását, például fokozott hepatotoxicitás jelentkezhet potenciálisan hepatotoxicus gyógyszerekkel együtt történő alkalmazás esetén, fokozott lehet a májban metabolizálódó vagy plazmafehérjékhez kötődő gyógyszerek toxicitása, illetve módosulhat a plazmafehérjékhez kötődő gyógyszerek farmakokinetikája és farmakodinamikája. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni olyan betegeknél, akik a májban metabolizálódó egyéb gyógyszereket kapnak. Potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek és aszparagináz egyidejű adásakor ellenőrizni kell a májfunkciós paramétereket (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Myeloszuppresszív szerek

Aszparagináz-tartalmú terápiás protokollokkal végzett kezelés során potenciálisan mindhárom myeloid sejtvonalat (erythrocytákat, leukocytaakat, thrombocytaakat) érintő myeloszuppresszió, valamint fertőzések jelentkezhetnek. Ehhez jelentősen hozzájárul a myeloszuppresszív, valamint ismert fertőzéseket okozó gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés, ezért a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a myeloszuppresszió és fertőzés okozta esetleges panaszok és tünetek kialakulását (lásd 4.8 pont).

Vinkrisztin

A vinkrisztin és az aszparagináz toxikus hatása additív lehet, amennyiben a két szert egyidejűleg alkalmazzák. Ezért a vinkrisztint az aszparagináz adása előtt 3–24 órával kell adni a toxicitás minimalizálása érdekében.

Glükokortikoidok és/vagy antikoagulánsok

Glükokortikoidok és/vagy antikoagulánsok aszparaginázzal történő egyidejű alkalmazása fokozhatja az alvadási paraméterekben bekövetkező változások kockázatát (lásd 4.4 pont).

Ez fokozhatja a vérzésre (antikoagulánsok esetében), illetve a thrombosisra (glükokortikoidok esetében) való hajlamot. Ezért antikoagulánsok (pl. kumarin, heparin, dipiridamol, acetilszalicilsav vagy nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek) vagy glükokortikoidok egyidejű adása esetén óvatosság szükséges.

Metotrexát (MTX)

A fehérjeszintézis aszparagináz-indukált aszparagin-depléció következtében létrejövő gátlásáról kimutatták, hogy gyengíti a MTX citotoxikus hatását, a MTX antineoplasztikus aktivitásához ugyanis szükséges a sejtek replikációja. Ez az antagonizmus akkor figyelhető meg, ha az aszparaginázt a

metotrexát előtt vagy azzal egyidejűleg adják. Ezzel szemben a metotrexát tumorellenes hatásait serkenti, ha az aszparagináz a metotrexát-kezelés után 24 órával alkalmazzák. Erről a kezelési rendről igazolták, hogy csökkenti a metotrexát gastrointestinalis és haematológiai hatásait.

Citarabin

Laboratóriumi *in vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy a nagy dózisú citarabin hatásosságát aszparagináz előzetes adása csökkenti. Ha azonban az aszparagináz a citarabin után adták, szinergista hatás volt megfigyelhető. Ez a hatás körülbelül 120 óras különbséggel alkalmazott kezeléseket esetén volt a legkifejezettebb.

Védőoltások

Az élő vakcinákkal végzett egyidejű oltás fokozza a súlyos fertőzés kockázatát. Ezért élő vakcinákkal a leukaemia elleni kezelés befejezése után legkorábban 3 hónappal végzendő immunizálás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és kerülniük kell a teherbeesést az aszparagináz tartalmú kemoterápiával végzett kezelés alatt. Mivel az orális fogamzásgátló összetevői és az aszparagináz közötti közvetett interakció nem zárható ki, ilyen klinikai helyzetben az orális fogamzásgátlók nem tekinthetők kellően biztonságosnak. Fogamzóképes korban lévő nőknél orális fogamzásgátlók helyett más módszer alkalmazandó (lásd 4.4 pont). A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, és fel kell hívni a figyelmüket, hogy az aszparagináz-kezelés időszakában nem javasolt a gyermeknemzés. Nem ismert, hogy az aszparaginázzal végzett kezelést követően mennyi idő elteltével biztonságos a teherbeesés, illetve a gyermeknemzés. Elővigyázatosságból javasolt a kezelés befejezése után három hónapot várni. Az egyéb kemoterápiás szerekkel végzett kezelést azonban szintén figyelembe kell venni.

Terhesség

Az aszparagináz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az aszparaginázzal nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatoknál, azonban az aszparagináz-készítményekkel egereknél, patkányoknál, csirkéknél és nyulaknál végzett vizsgálatok embriotoxikus és teratogén hatásokat igazoltak (lásd 5.3 pont). Állatkísérletekből származó eredmények és hatásmechanizmusa alapján a Spectrila nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota aszparagináz-kezelést tesz szükségessé.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aszparagináz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel szoptatott csecsemőknél potenciálisan súlyos mellékhatások léphetnek fel, a Spectrila alkalmazását szoptatás alatt abba kell hagyni.

Termékenység

Az aszparagináz termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Spectrila közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, főként az idegrendszerre és a gastrointestinalis rendszerre kifejtett potenciális hatásai révén (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az aszparagináz primer toxicitása a baktériumfehérje-expozíció által kiváltott immunológiai reakciók eredménye. A túlérzékenységi reakciók az átmeneti kipirulástól, illetve bőrkiütéstől vagy urticariától a bronchospasmusig, angiooedemáig és anaphylaxiáig terjednek.

Ezen kívül az aszparagináz zavart okozhat azokban a szervrendszerekben, amelyekben nagymértékű fehérjeszintézis folyik. A csökkent fehérjeszintézis elsősorban májkárosodáshoz, akut pancreatitishez, hyperglykaemiával járó csökkent inzulintermeléshez, alvadási faktorok (különösen fibrinogén és antitrombin III) alvadási zavarokat (thrombosis, vérzés) eredményező csökkent termeléséhez, valamint hypertriglyceridaemiát eredményező csökkent lipoprotein-termeléshez vezethet.

A Spectrila legsúlyosabb nemkívánatos hatásai közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók, például anaphylaxiás sokk (ritka), a thromboemboliás események (gyakori), az akut pancreatitis (gyakori) és a súlyos hepatotoxicitás, pl. sárgaság, májnekrózis, májelégtelenség (ritka).

A Spectrila leggyakrabban megfigyelt (nagyon gyakori) nemkívánatos hatásai közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók, a hyperglykaemia, hypoalbuminaemia, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, oedema, fáradékonyosság és a laboratóriumi paraméterekben (pl. transzaminázok, bilirubin, vérsírok szintjei, alvadási paraméterek) bekövetkező változások.

Mivel a Spectrila-t általában más antineoplasztikus szerekkel kombinációban alkalmazzák, a nemkívánatos hatásokat gyakran nehéz elkülöníteni az egyéb gyógyszerek nemkívánatos hatásaitól.

A nemkívánatos hatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázatban felsorolt következő mellékhatások gyűlteke össze a Spectrila-val 125, újonnan diagnosztizált akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő gyermek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokból, valamint *E. coli*-ből származó egyéb aszparagináz-készítmények forgalomba hozatalát követő alkalmazása kapcsán gyermekek és felnőttek körében szerzett tapasztalatok alapján. A nemkívánatos hatások gyakoriság szerint kerültek felsorolásra, a leggyakoribbal kezdve. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

A táblázatban szereplő gyakoriságok meghatározása az alábbi megállapodás szerint történt: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat

| Szervrendszer | Gyakoriság és nemkívánatos hatás |
|---|--|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nem ismert Fertőzések |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori Disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC), anaemia, leukopenia, thrombocytopenia |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori Túlérzékenység, beleértve a kipirulást, bőrkiütést, hypotensiót, oedemát/angiooedemát, urticariát, dyspnoét Gyakori Túlérzékenység, beleértve a bronchospasmust Ritka Anaphylaxiás sokk |

| Szervrendszer | Gyakoriság és nemkívánatos hatás |
|--|--|
| Endokrin betegségek és tünetek | Nagyon ritka Szekunder hypothyreosis, hypoparathyreosis |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Nagyon gyakori Hyperglykaemia, hypoalbuminaemia Gyakori Hypoglykaemia, csökkent étvágy, fogyás Nem gyakori Hyperuricaemia, hyperammonaemia Ritka Diabeteses ketoacidosis |
| Pszichiátriai kórképek | Gyakori Depresszió, hallucináció, zavartság |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori Neurológiai panaszok és tünetek, beleértve az agitációt, szédülést és aluszékonyságot Nem gyakori Fejfájás Ritka Ischaemiás stroke, reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS), convulsio, eszméletzavarok, beleértve a kómát Nagyon ritka Tremor |
| Érbetegségek és tünetek | Gyakori Thrombosis, különösen sinus cavernosus thrombosis vagy mélyvénás thrombosis, vérzés |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori Hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom Gyakori Akut pancreatitis Ritka Haemorrhagiás pancreatitis, nekrotizáló pancreatitis, parotitis Nagyon ritka Halálos kimenetelű pancreatitis, pancreas-pseudocysta |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | Ritka Májelégtelenség potenciálisan halálos kimenetellel, májnekrózis, cholestasis, sárgaság Nem ismert Steatosis hepatis |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Nagyon gyakori Oedema, kimerültség Gyakori Fájdalom (hátfájás, ízületi fájdalom) |

| Szervrendszer | Gyakoriság és nemkívánatos hatás |
|---|---|
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | <p>Nagyon gyakori A transzaminázszintek, a bilirubinszint, az alkalikusfoszfatáz-aktivitás, a koleszterinszint, trigliceridszint, a nagyon alacsony denzitású lipoprotein szint (very-low-density lipoprotein, VLDL), a lipoprotein-lipáz-aktivitás, a karbamidszint, az ammóniaszint és a laktát-dehidrogenáz-szint (LDH) emelkedése a vérben. Az antitrombin III-szint, a fibrinogénszint, a koleszterinszint, az alacsony denzitású lipoprotein szint (LDL) és az összfehérjeszint csökkenése a vérben.</p> <p>Gyakori Az amiláz- és lipázszint emelkedése, kóros elektroencefalogram (EEG) (csökkent alfa-hullám-aktivitás, fokozott téta- és delta-hullám-aktivitás)</p> |

Kiválasztott nemkívánatos hatások ismertetése

Immunrendszeri betegségek és tünetek

A Spectrila indukálni képes a különböző immunglobulin-osztályokba (IgG, IgM, IgE) tartozó antitesteket. Ezek az antitestek allergiás klinikai reakciókat idézhetnek elő, inaktíválhatják az aszparagináz enzimaktivitását vagy gyorsíthatják eliminációját.

Az allergiás reakciók kipirulásban, bőrkiütésben, fájdalomban (ízületi fájdalom, hátfájás és hasi fájdalom), hypotensióban, oedemában/angiooedemában, urticariában, dyspnoében, bronchospasmusban, sőt akár anaphylaxiás sokkban nyilvánulhatnak meg.

Az allergiás reakciók fellépésének valószínűsége a beadott dózisok számával növekszik, de nagyon ritka esetekben az aszparagináz első dózisára is megjelenhetnek. Az aszparaginázzal szembeni legtöbb túlérzékenységi reakció a későbbi kezelési fázisok (reindukciós kezelés, késői intenzifikáció) során figyelhetők meg.

Egy klinikai vizsgálatban, amelyet újonnan diagnosztizált ALL-ban szenvedő gyermekek bevonásával végeztek (MC-ASP.5/ALL vizsgálat), a következő gyakoriságokkal figyeltek meg allergiás reakciókat (2. táblázat).

2. táblázat: Allergiás reakciókat mutató betegek gyakorisága (MC-ASP.5/ALL; a biztonságosság elemzése alapjául szolgáló adatállomány)

| Kezelési csoport | Spectrila | Referencia aszparagináz |
|--|-----------|-------------------------|
| Betegek száma | 97 | 101 |
| Az indukciós kezelés során az aszparagináz-infúzió beadása után 12 órán belül jelentkező allergiás reakciók | 2 (2,1%) | 5 (5,0%) |
| Az indukciós kezelés során az aszparagináz-infúzió beadása után 24 órán belül jelentkező bármilyen allergiás esemény* | 16 (16%) | 24 (24%) |
| *Beletartozik az aszparagináz-infúzió beadása után 12 órán belül jelentkező összes allergiás reakció, valamint az aszparagináz-infúzió beadása után 24 órán belül jelentkező, a következő CTCAE megnevezések alatt regisztrált valamennyi nemkívánatos esemény: syncope (ájulás), hypotensio, bőrkiütés, kipirulás, pruritus, dyspnoe, az injekció beadási helyén jelentkező reakció vagy légúti obstrukció. | | |

A 12, 1 év alatti csecsemő egyikénél sem figyeltek meg allergiás reakciót a Spectrila-val végzett kezelés alatt (MC-ASP.6/INF vizsgálat).

Allergiás tünetek jelentkezése esetén a Spectrila alkalmazását azonnal le kell állítani (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Az 1–18 éves korú, *de novo* ALL-ban szenvedő gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálatban (MC-ASP.5/ALL vizsgálat) az indukciós kezelés 33. napjáig a Spectrila-csoportban 10 betegnél (10,3%), a referencia-csoportban pedig 9 betegnél (8,9%) mértek legalább egy időpontban pozitív anti-aszparagináz-antitest-titert.

A betegeknel mindkét csoportban hasonló arányban jelentek meg anti-aszparagináz antitestek a posztindukciós kezelési fázis kezdete előtt (54,6%-ban a Spectrila esetében vs. 52,5%-ban a referencia *E. coli*-aszparagináz esetében). Az anti-aszparagináz antitestek a legtöbb esetben a 33. napon beadott utolsó aszparagináz-infúzió és a poszt-indukciós kezelés 79. napon történő megkezdése közötti időszakban alakultak ki.

A tizenkét, 1 év alatti csecsemő egyikénél sem figyeltek meg anti-aszparagináz antitesteket a Spectrila-val végzett kezelés alatt (MC-ASP.6/INF vizsgálat).

Hypothyreosis

Néhány esetben beszámoltak átmeneti szekunder hypothyreosisról, amit valószínűleg a szérumban tiroxinkötőglobulin-szintjének csökkenése okoz a fehérjeszintézis aszparagináz által kiváltott gátlása következtében.

Hypoalbuminaemia

A gátolt fehérjeszintézis következtében a szérumban fehérje- (különösen albumin-) szint nagyon gyakran csökken az aszparaginázzal kezelt betegeknel (lásd 4.4 pont). A hypoalbuminaemia következtében oedema alakulhat ki.

Dyslipidaemia

Aszparaginázzal kezelt betegeknel nagyon gyakran figyelhetők meg a vér lipidszintjeiben bekövetkező enyhe-közepes mértékű eltérések (például emelkedett vagy csökkent koleszterinszint, emelkedett trigliceridszint, csökkent VLDL-frakció és csökkent LDL-szint, fokozott lipoprotein-lipáz aktivitás), amelyek a legtöbb esetben klinikai tünetek nélkül jelentkeznek. Glükokortikoidok egyidejű adása hozzájáruló tényező lehet. Ugyanakkor ritka esetekben súlyos hypertriglyceridaemiáról (trigliceridszint > 1000 mg/dl) számoltak be, ami fokozza az akut pancreatitis kialakulásának kockázatát. Az aszparagináz-kezelés kapcsán fellépő hyperlipidaemiát annak súlyosságától és a klinikai tünetektől függően kezelni kell.

Hyperammonaemia

Aszparagináz-tartalmú terápiás protokollokkal kezelt betegeknel nem gyakori esetekben beszámoltak hyperammonaemiáról, különösen olyan betegeknel, akik még májkárosodásban is szenvedtek. Nagyon ritka esetekben súlyos hyperammonaemiáról számoltak be, ami neurológiai rendellenességeket, például görcsrohamokat és kómát idézhet elő.

Hyperglykaemia és hypoglykaemia

Az aszparaginázzal végzett kezelés során nagyon gyakran figyelhetők meg változások a pancreas endokrin működésében, amelyek elsősorban hyperglykaemia formájában nyilvánulnak meg. Ezek az események általában átmenetiek.

Ritka esetekben diabeteses ketoacidosisról számoltak be.

Hypoglykaemiát – legtöbbször klinikai tünetek nélkül – gyakran figyeltek meg aszparaginázzal kezelt betegeknel. A reakcióhoz vezető mechanizmus nem ismert.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Az aszparagináz tartalmú terápiás protokollokkal kezelt betegeknel megfigyelt nemkívánatos központi idegrendszeri hatások közé tartoznak az EEG-eltérések, görcsrohamok, szédülés, aluszékonyság, kóma és fejfájás.

Ezen idegrendszeri rendellenességek oka nem tisztázott. Szükséges lehet a hyperammonaemia és a vénás sinus thrombosis kizárása.

Ritka esetekben RPLS-t figyeltek meg az aszparagináz-tartalmú terápiák során.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Hányingert/hányást nagyon gyakran figyeltek meg aszparagináz-tartalmú terápiás protokollokkal kezelt betegeknel, ezek a tünetek azonban általában enyhék. Étvágytalanságról, hasi görcsökről, hasmenésről és testtömegcsökkenésről szintén beszámoltak.

Akut pancreatitis a betegek kevesebb, mint 10%-ánál alakult ki. Ritka esetekben haemorrhagiás vagy nekrotizáló pancreatitis alakul ki. Egyes esetekben beszámoltak halálos kimenetelről. A szakirodalomban beszámoltak aszparagináz által kiváltott parotitis néhány esetéről.

Gyermekek és serdülők

A Spectrila 1 évesnél fiatalabb csecsemőknél történő alkalmazásának biztonságosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Felnőttek és egyéb különleges betegcsoportok

Minőségileg ugyanazok az aszparagináz által előidézett nemkívánatos hatások figyelhetők meg felnőtteknél és gyermekeknél, ezek közül néhány nemkívánatos hatásról (például thromboemboliás események) azonban ismert, hogy felnőtt betegeknek nagyobb gyakorisággal fordulnak elő, mint gyermekeknél és serdülőknél.

A társbetegségek, például a máj- és/vagy vesekárosodás magasabb gyakorisága miatt az 55 év feletti betegek általában rosszabbul tolerálják az aszparagináz-kezelést, mint a gyermekek és serdülők.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az aszparaginázzal túlادagolási esetről nem számoltak be. Specifikus antidotum nincs. A kezelés tüneti és szupportív jellegű.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineoplasztikus szerek, egyéb antineoplasztikus szerek, ATC kód: L01XX02

Hatásmechanizmus

Az aszparagináz aszparaginsavvá és ammóniává hidrolizálja az aszparagint. A normál sejtekkel ellentétben a lymphoblastos tumorsejtekben az aszparagin-szintetáz jelentősen csökkent expressziója miatt nagyon korlátozott az aszparagin-szintetázálási kapacitás. Ezért ezek a sejtek exogén forrásból származó aszparagint igényelnek, amely az extracelluláris környezetből, diffúzióval jut be. A szérumszparagináz-indukált aszparagin-depléció eredményeként a fehérjeszintézis zavart szenved a lymphoblastos tumorsejtekben, ugyanakkor a legtöbb normál sejtet megkíméli. Az aszparagináz toxikus lehet a gyorsan osztódó, és bizonyos mértékben az exogén aszparagin-ellátástól függő normál sejtekre is.

Az aszparagin extra- és intravasculáris tér közötti koncentrációgrádiense miatt a későbbiekben az extracelluláris terekben, például a cerebrospinalis folyadékban is csökken az aszparagin szintje.

Farmakodinámiás hatások

Egy, *de novo* ALL-ban szenvedő gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatban (MC-ASP.4/ALL vizsgálat) igazolták, hogy a szérumban az átlagos aszparagin-koncentráció közvetlenül az aszparagináz-infúzió befejeződése után az adag előtt mért körülbelül 40 µM-os koncentrációról a bioanalitikai módszerre vonatkozó alsó kimutathatósági határ alá (< 0,5 µM) esett. A szérumban az átlagos aszparagin-koncentráció a közvetlenül az első aszparagináz-infúzió vége után mérhető 0,5 µM alatti értéken maradt az utolsó infúziótól számított legalább három napon át. Ezt

követően az aszparagin szérumszintje ismét emelkedni kezdett, és 1–3 héten belül visszatért a normál tartományba.

Az aszparagináz az aszparaginon kívül a glutamin aminosavat is képes hasítani glutaminsavvá és ammóniává, bár sokkal kisebb hatékonysággal. Az aszparaginázzal végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az aszparagináz csak csekély mértékben, és igen nagy interindividuais változékonyság mellett befolyásolja a glutaminszintet. A glutamin szérumszintje az adag beadása előtt mért körülbelül 400 µM-os koncentrációról legfeljebb 50%-kal csökkent közvetlenül az aszparagináz-infúzió végére, de gyorsan, néhány órán belül visszatért a normál tartományba.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

1-18 éves korú, de novo ALL-ban szenvedő gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálat

A Spectrila hatásosságát és biztonságosságát egy natív *E. coli*-aszparaginázéval (referencia gyógyszer) hasonlították össze egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálat során (MC-ASP.5/ALL vizsgálat; az ALL DCOG ALL10 kezelési protokollja alapján), amelyet 199, *de novo* ALL-ban szenvedő 1–18 éves gyermek és serdülő bevonásával végeztek. A betegek 5000 E/m² aszparaginázt (Spectrila összehasonlítva egy referencia *E. coli*-aszparaginázzal) kaptak az indukciós kezelés 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. és 33. napján. Az indukciós kezelés után a betegek kezelését olyan kemoterápiás protokollokkal folytatták, amelyek aszparaginázokkal végzett kezelést tartalmaztak.

Az elsődleges végpont az indukciós kezelés során a szérumban teljes aszparagin-depléciót mutató betegek aránya volt (meghatározás szerint a mennyiségi meghatározás alsó határa [$< 0,5 \mu\text{M}$] alatti aszparagin-szérumszintek valamennyi időpontban, a 12. naptól a 33. napig mérve). A vizsgálat célja a Spectrila aszparagináz referencia *E. coli*-aszparaginázhoz viszonyított non-inferioritásának igazolása volt az elsődleges végpont tekintetében.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 3. táblázatban látható:

3. táblázat: Hatásossági eredmények (MC-ASP.5/ALL; teljes elemzési adatállomány)

| Kezelési csoport | Spectrila | Referencia aszparagináz |
|---|----------------------------------|-------------------------|
| Betegek száma | 98 | 101 |
| Teljes aszparagin-depléció a szérumban | | |
| <i>Igen</i> | 93 (94,9 %) | 95 (94,1 %) |
| <i>Nem</i> | 2 (2,0 %) | 2 (2,0 %) |
| <i>Nem értékelhető</i> | 3 (3,1 %) | 4 (4,0 %) |
| <i>Különbség (95%-os CI^a); P-érték^b</i> | 0,8% (-6,25%; 8,04%); P = 0,0028 | |
| Teljes aszparagin-depléció a cerebrospinalis folyadékban | | |
| <i>Igen^c</i> | 82 (83,7 %) | 88 (87,1 %) |
| <i>Nem</i> | 1 (1,0 %) | 6 (5,9 %) |
| <i>Nem értékelhető</i> | 15 (15,3 %) | 7 (6,9 %) |
| <i>Különbség (95%-os CI^a)</i> | -3,5 % (-13,67 %; 6,58 %) | |
| A teljes remisszió aránya az indukciós kezelés végén | | |
| <i>Igen</i> | 90 (91,8 %) | 97 (96,0 %) |
| <i>Nem</i> | 2 (2,0 %) | 2 (2,0 %) |
| <i>Nem értékelhető / nem ismert</i> | 6 (6,1 %) | 2 (2,0 %) |
| <i>Különbség (95%-os CI^a)</i> | -4,2 % (-11,90 %; 2,81 %) | |

| Kezelési csoport | Spectrila | Referencia aszparagináz |
|--|----------------------------|-------------------------|
| Betegek száma | 98 | 101 |
| MRD státusz az indukciós kezelés végén | | |
| MRD negatív | 29 (29,6 %) | 32 (31,7 %) |
| MRD pozitív | 63 (64,3 %) | 60 (59,4 %) |
| Nem értékelhető / nem ismert | 6 (6,1 %) | 9 (8,9 %) |
| Különbség (95%-os CI ^a) | -2,1 % (-14,97 %; 10,84 %) | |
| <small>CI = konfidencia-intervallum; CSF = cerebrospinalis folyadék; MRD = minimális reziduális betegség ^a Feltétel nélküli egzakt konfidencia-intervallum Chan és Zhang módszere alapján ^b A binomiális különbségekre vonatkozó feltétel nélküli non-inferioritási egzakt próba korlátozott maximális valószínűségi becslések alapján ^c A betegeket akkor tekintették reszpondernek, ha a protokoll 33. napján a cerebrospinalis folyadék aszparaginszintje a mennyiségi meghatározás alsó határa alatt volt.</small> | | |

Indukciós kezelés során az aszparaginázra jellemző nemkívánatos gyógyszerhatásokat, úgymint emelkedett májenzim-/bilirubinszinteket (\geq CTCAE III. súlyossági fok: 44,3% vs. 39,6%), vérezést vagy thromboemboliát, (\geq CTCAE II. súlyossági fok: 2,1% vs. 4,0%) illetve neurotoxicitást (\geq CTCAE III. súlyossági fok: 4,1% vs. 5,9%) mindkét csoportban (Spectrila vs. referencia készítmény) hasonló gyakorisággal figyeltek meg.

De novo ALL-ban szenvedő csecsemők bevonásával végzett vizsgálat

Egy nem kontrollos klinikai vizsgálatban (MC-ASP.6/INF vizsgálat) 12, *de novo* ALL-ban szenvedő csecsemőt (medián életkor [tartomány] az első infúzió időpontjában: 6 hónap [0,5–12,2 hónap]) kezelték Spectrila-val az INTERFANT-06 protokoll keretében. A betegek aszparaginázt kaptak az indukciós kezelés 15., 18., 22., 25., 29. és 33. napján 10 000 E/m² adagban, melyet a beteg beadáskori aktuális életkora szerint korrigáltak (< 6 hónap: 6700 E/m²; 6–12 hónap: 7500 E/m²; > 12 hónap: 10 000 E/m²). A 12 beteg közül 11-nél (92%) sikerült teljes aszparagin-depléciót elérni a szérumban. Mind a 12 beteg (100%) teljes remisszióba került (complete remission, CR) az indukciós kezelést követően.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Spectrila farmakokinetikai paramétereit 7 felnőtt betegnél határozták meg, 5000 E/m² intravénás infúzióban történt beadását követően.

Felszívódás

Az aszparagináz nem szívódik fel a gastrointestinalis tractusból, ezért a Spectrila-t intravénásan kell adni.

Eloszlás

Az aszparagináz főként az intravasculáris térben oszlik el. Az átlagos (standard deviáció, SD) eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (V_{dss}) 2,47 l (0,45 l) volt.

Úgy tűnik, hogy az aszparagináz mérhető mennyiségekben nem jut át a vér-agy gáton.

A szérum-aszparagináz-aktivitás maximumának mediánja (tartomány) 2324 E/l (1625–4819 E/l) volt.

Az aszparagináz-aktivitás az infúzió beadásának vége után körülbelül 2 órával érte el maximumát.

Aszparagináz 5000 E/m² dózisban, háromnaponta történt ismételt alkalmazását követően az mélyponti szérum-aszparagináz-aktivitás szintjei a 108 és 510 E/l tartományban voltak.

Biotranszformáció

Az aszparagináz metabolizmusa nem ismert, de vélhetően a reticulohistiocytás rendszerben történő, valamint szérumproteázok általi lebontással megy végbe.

Elimináció

Az szérumszparagináz-aktivitás átlagos \pm SD terminális felezési ideje (eliminációs felezési idő) $25,8 \pm 9,9$ óra volt, és a 14,2 és 44,2 óra közötti tartományban mozgott.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Az aszparaginázzal végzett klinikai vizsgálatokban a betegek többségénél 100 E/l-t meghaladó mélyponti szérumszparagináz-aktivitási szinteket értek el, ami csaknem mindig korrelált a szérumban és a cerebrospinalis folyadékban (CSF) tapasztalt teljes aszparagin-deplécióval. Általában még annál a néhány betegnél is teljes aszparagin-depléciót tapasztaltak a szérumban és a cerebrospinalis folyadékban, akiknél a mélyponti szérumszparagináz-aktivitási szint 10–100 E/l volt.

Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai paramétereket 5000 E/m² Spectrila beadása után, 14, *de novo* ALL-ban szenvedő gyermeknél és serdülőnél (életkor: 2–14 év) határozták meg (MC-ASP.4/ALL vizsgálat). Az eredmények a 4. táblázatban láthatók.

4. táblázat: A Spectrila farmakokinetikai paraméterei 14 gyermeknél és serdülőnél

| Paraméter | Medián (tartomány) |
|--|--------------------------------|
| Görbe alatti terület (AUC _{0-72h}) | 60 165 (38 627 – 80 764) U*h/l |
| Maximális szérumszparagináz-koncentráció (C _{max}) | 3527 (2231 – 4526) U/l |
| A C _{max} eléréséig eltelt idő | 0 (0 – 2) h |
| Felezési idő | 17,33 (12,54 – 22,91) h |
| Össz-clearance | 0,053 (0,043 – 0,178) l/h |
| Eloszlási térfogat | 0,948 (0,691 – 2,770) l |

A medián mélyponti szérumszparagináz-aktivitást 81, *de novo* ALL-ban szenvedő gyermeknél és serdülőnél mérték az indukciós kezelés során, az aszparagináz infúzió beadása után három nappal (közvetlenül azelőtt, hogy a következő adagot beadták), és ennek értéke a 168 és 184 U/l közötti tartományban mozgott (MC-ASP.5/ALL vizsgálat).

A mélyponti szérumszparagináz-aktivitást mérték a szérumban 12, *de novo* ALL-ban szenvedő csecsemőnél (születéstől 1 éves korig) (MC-ASP.6/INF vizsgálat). A mélyponti szérumszparagináz-aktivitás mediánja (tartomány) a 18. napon 209 (42–330) E/l, a 25. napon 130 (6–424) E/l, a 33. napon pedig 32 (1–129) E/l volt. Az előző két méréshez képest a 33. napi alacsonyabb medián aktivitási szint részben abból ered, hogy ezt az utolsó szérumszparagináz-aktivitást az aszparagináz utolsó infúziója után 4 nappal vették, nem pedig három nap elteltével, mint az egyéb alkalmakkor.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányon végzett nem klinikai jellegű, ismételt adagolású dózistoxicitási és biztonságossági farmakológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható, kivéve egy enyhe, de szignifikáns salureticus hatást, amely az ALL-/LBL-ban szenvedő betegek számára ajánlottnál alacsonyabb adagok mellett jelentkezett. Ezen kívül a vizelet pH magasabb, és a vesék relatív tömege nagyobb volt a maximális humán expozíciók kellően meghaladónak tekinthető expozíciók mellett, ami a klinikai alkalmazásra nézve csekély relevanciát jelez.

Az aszparaginázzal kapcsolatosan publikált adatokból származó bizonyítékok alapján az aszparagináz mutagén, klasztogén és karcinogén potenciálja elhanyagolható.

Az aszparagináz a klinikai alkalmazásra javasolt adagokhoz hasonló vagy azokat meghaladó (E/m² alapon) dózisokban számos fajnál, köztük egereknél, patkányoknál és/vagy nyulaknál növelte a

malformációk (köztük a központi idegrendszert, a szívet és a vázrendszert érintő malformációk), valamint a foetalis halálozás előfordulási gyakoriságát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

4 év

Elkészített és hígított oldat

A készítmény felbontása után 2 °C – 8 °C-on 2 napon át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem történik meg azonnal, a felhasználó felelős a felhasználás előtti tárolási időkért és körülményekért, és 2°C – 8°C-on a tárolási idő általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás/hígítás ellenőrzött, validáltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 000 egység aszparaginázt tartalmazó színtelen, 20 ml-es injekciós üveg (I-es típusú üveg), butil gumidugóval, alumíniumlemezzel és lepattintható műanyag kupakkal lezárva.

1 vagy 5 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A por feloldásához egy injekciós fecskendővel óvatosan be kell fecskendezni 3,7 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üveg belső falára irányítva (nem szabad közvetlenül a porra vagy a porba fecskendezni). Az injekciós üveg tartalmának feloldódását lassú forgatással kell elérni (a rázás következtében történő habképződést el kell kerülni). Az elkészített oldat enyhén opaleszkáló lehet.

Az aszparagináz számított mennyiségét tovább kell oldani 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. január 14
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spectrila 10 000 E por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
aszparagináz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 000 egység aszparaginázt tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.
Feloldás után 1 ml oldat 2500 egység aszparaginázt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg
5 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás további hígítás után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A készítmény felbontása után 2 °C – 8 °C-on 2 napon át igazoltan megőrzi stabilitását.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1072/001 (1 db injekciós üveg)

EU/1/15/1072/002 (5 db injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Spectrila 10 000 E por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
aszparagináz

KIZÁRÓLAG intravénás alkalmazásra.
Intravénás alkalmazás további hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Spectrila 10 000 E por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz aszparagináz

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Spectrila és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Spectrila alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Spectrila-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Spectrila-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Spectrila és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Spectrila aszparaginázt, egy olyan enzimet tartalmaz, amely kölcsönhatásba lép bizonyos, a daganatos sejtek növekedéséhez szükséges természetes anyagokkal. Minden sejtnak szüksége van az életben maradáshoz egy aszparagin nevű aminosavra. A normál sejtek képesek maguknak előállítani az aszparagint, míg bizonyos daganatos sejtek nem. Az aszparagináz csökkenti a vér daganatos sejtjeiben az aszparaginszintet, és leállítja a daganat növekedését.

A Spectrila a vér daganatos megbetegedéseinek egyik formájában, az úgynevezett akut limfoblasztos leukémiában (ALL) szenvedő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelésére szolgál. A Spectrila-t kombinációs kezelés részeként alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Spectrila alkalmazása előtt

Nem szabad Önél a Spectrila-t alkalmazni:

- ha allergiás az aszparaginázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha hasnyálmirigy-gyulladásban (pankreatitisz) szenved vagy szenvedett korábban,
- ha súlyos májműködési zavarok állnak fenn Önél,
- ha véralvadási zavar (például hemofília) áll fenn Önél,
- ha súlyos vérzés vagy súlyos trombózis jelentkezett Önél egy korábbi aszparagináz-terápia mellett.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadnák Önnek a Spectrila-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Spectrila-val végzett kezelés alatt a következő életveszélyes állapotok léphetnek fel:

- súlyos hasnyálmirigy-gyulladás (heveny pankreatitisz),
- májproblémák,
- súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz,

- véralvadási zavarok (vérzés vagy vérrögképződés),
- emelkedett vércukorszint.

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezteni a Spectrila-kezelés előtt és alatt.

Amennyiben súlyos májproblémák lépnek fel, a Spectrila-kezelést azonnal meg kell szakítani.

Ha allergiás tünetek jelentkeznek, a Spectrila intravénás infúzióját azonnal le kell állítani. Allergia elleni gyógyszereket, valamint szükség esetén a keringést stabilizáló gyógyszereket kaphat. Az esetek többségében folytatható a kezelés az aszparagináz más formáit tartalmazó egyéb gyógyszerekre váltva.

A véralvadási zavarok friss plazma vagy bizonyos típusú fehérjék (antitrombin III) adását tehetik szükségessé a vérzés, illetve a vérrögképződés (trombózis) kockázatának csökkentése érdekében.

Emelkedett vércukorszintek esetén intravénás folyadékpótlás és/vagy inzulinkezelés válhat szükségessé.

A reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindróma (amelyet fejfájás, zavartság, görcsrohamok és látásvesztés jellemez) vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adását, valamint görcsroham esetén epilepszia elleni terápia alkalmazását igényelheti.

Egyéb gyógyszerek és a Spectrila

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert a Spectrila fokozhatja más gyógyszerek mellékhatásait azáltal, hogy hatást gyakorol a májra, mely a gyógyszerek szervezetből történő eltávolításában fontos szerepet játszik.

Ezenkívül különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szintén alkalmazza:

- vinkrisztin (bizonyos típusú daganatos betegségek kezelésére szolgál), mivel a vinkrisztin és az aszparagináz egyidejű alkalmazása fokozhatja bizonyos mellékhatások kockázatát. Ennek elkerülése érdekében a vinkrisztint általában 3–24 órával az aszparagináz előtt adják;
- glükokortikoidok (az immunrendszer működését gátló gyulladásgátló gyógyszerek), mivel a glükokortikoidok és az aszparagináz egyidejű alkalmazása fokozhatja a vérrögök képződését (trombózis);
- a vér alvadási képességét gátló gyógyszerek, úgymint véralvadásgátlók (antikoagulánsok, pl. warfarin és heparin), dipiridamol, acetilszalicilsav, illetve fájdalom és gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek, mivel aszparaginázzal együtt történő alkalmazásuk fokozhatja a vérzés kockázatát;
- olyan gyógyszerek, melyek anyagcsereje a májban zajlik (pl. paracetamol, acetilszalicilsav, tetraciklin), mivel fokozódhat a mellékhatások kockázata;
- az aszparagináz befolyásolhatja a metotrexát, illetve a citarabin hatásosságát (bizonyos típusú daganatos betegségek kezelésére szolgálnak):
 - ha az aszparaginázt ezen gyógyszerek után adják, hatásuk fokozódhat.
 - ha az aszparaginázt ezen gyógyszerek előtt adják, hatásuk gyengülhet.
- olyan gyógyszerek, amelyek káros hatást fejtenek ki a májműködésre (pl. paracetamol, acetilszalicilsav, tetraciklin), mivel az aszparaginázzal végzett párhuzamos kezelés felerősítheti ezeket a káros hatásokat;
- a csontvelő működését gátló gyógyszerek (pl. ciklofoszamid, doxorubicin, metotrexát), mivel ezeket a hatásokat az aszparagináz párhuzamos alkalmazása felerősítheti. Ön hajlamosabb lehet a fertőzésekre;
- egyéb daganatellenes gyógyszerek, mivel hozzájárulhatnak a daganatsejtek aszparagináz általi elpusztításakor keletkező húgysav túl nagy mennyiségben történő felszabadulásához.

Védőoltások

Az élő vakcinákkal végzett egyidejű oltás fokozhatja a súlyos fertőzés kockázatát. Ezért a Spectrila-kezelés befejeződését követően legalább 3 hónapig nem szabad élő vakcinát tartalmazó oltást kapnia.

Terhesség és szoptatás

Az aszparagináz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A Spectrila nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az aszparaginázzal történő kezelést. Nem ismert, hogy az aszparagináz bejut-e a humán anyatejbe. Ezért a Spectrila-t szoptatás alatt tilos alkalmazni.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön szexuálisan érett, akkor a kemoterápia alatt és a kezelés befejeződésétől számított 3 hónapig fogamzásgátlást kell alkalmaznia vagy tartózkodnia kell a közösüléstől. Mivel a fogamzásgátló tabletták hatóanyagai és az aszparagináz közötti közvetett interakció nem zárható ki, a fogamzásgátló tabletták nem tekinthetők kellően biztonságosnak. Fogamzóképes korban lévő nőknél fogamzásgátló tabletták helyett más módszer alkalmazandó.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedése alatt ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, mert álmodást, fáradtságot vagy zavartságot okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni a Spectrila-t?

A Spectrila-t egészségügyi személyzet készíti el és adja be. Kezelőorvosa határozza meg, hogy mekkora adagot kapjon. Az adag az Ön testfelületétől függ, amelyet testmagasságából és testtömegéből számítanak ki.

A Spectrila-t visszérbe (vénába) kell beadni. Általában egyéb daganatellenes gyógyszerekkel együtt adják. A kezelés időtartama az Ön betegségének kezelésére alkalmazott konkrét kemoterápiás protokolltól függ.

Alkalmazása felnőtteknél

A Spectrila ajánlott adagja felnőttek számára 5000 egység (E) testfelület m²-enként, háromnaponta adva.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

1–18 év közötti gyermekek és serdülők számára az ajánlott adag 5000 E testfelület m²-enként, háromnaponta adva.

0–12 hónapos csecsemők számára az ajánlott adag a következő:

- 6 hónapos kor alatt: 6700 E/testfelület m²,
- 6–12 hónapos korban: 7500 E/testfelület m².

Ha az előírtnál több Spectrila-t kapott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok Spectrila-t kapott, a lehető leghamarabb szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Jelenleg nem ismert olyan eset, amikor az aszparaginázzal való túladagolás túladagolási tünetekhez vezetett. Szükség esetén kezelőorvosa kezelni fogja a tüneteit, és támogató kezelésben fogja részesíteni Önt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, és hagyja abba a Spectrila szedését, ha a következőket tapasztalja:

- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős fájdalmat okoz a hasban és a hátban,
- a májműködést jelző vizsgálati eredményekben tapasztalható nagyfokú kóros eltérések (laborvizsgálattal állapítható meg),
- allergiás reakciók, köztük súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk), kipirulás, bőrkiütés, alacsony vérnyomás, arc- és torokduzzanat, csalánkiütés, nehézlégzés,
- véralvadási zavarok, például vérzés, az erekben testszerte kialakuló vérrögök (disszeminált intravaszkuláris koaguláció, DIC) vagy vérrögekpződés (trombózis),
- magas vércukorszint (hiperglikémia).

Alább az összes többi mellékhatás felsorolása szerepel, előfordulási gyakoriság szerint:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hányinger, hányás, gyomorfájdalom vagy vizes széklet (hasmenés),
- folyadékgyülem (ödéma),
- fáradtságérzés,
- kóros laborvizsgálati eredmények, köztük a vér fehérjeszintjében, a vérsírszintekben, a májenzimértékekben tapasztalható eltérések vagy a vér magas karbamidszintje.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- az összes vérsejt számának enyhe vagy közepes mértékű csökkenése,
- allergiás reakciók, köztük sípoló légzés (bronhospazmus) vagy légzési nehézség,
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia),
- étvágytalanság vagy fogyás,
- depresszió, hallucináció vagy zavartság,
- idegesség (agitáció) vagy aluszékonyság (szomnolencia),
- az elektroencefalogramon (az agy elektromos tevékenységét mutató leleten) látható eltérések,
- magas amiláz- és lipázszint a vérben,
- fájdalom (hátfájás, ízületi fájdalom, hasfájás).

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magas húgysavszint a vérben,
- magas ammóniaszint a vérben (hiperammonémia),
- fejfájás.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- diabéteszes ketoacidózis (magas vércukorszint miatti szövődmény),
- görcsrohamok, súlyos eszméletzavar, beleértve a kómát is, szélütés (sztrók),
- fejfájással, zavartsággal, görcsrohamokkal és látásvesztéssel jellemezhető állapot (reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindróma),
- a nyálmirigyek gyulladása (fültőmirigy-gyulladás, parotitisz),
- epepangás (az epe májból történő elfolyásának akadály),
- sárgaság,
- a májsejtek pusztulása (májsejtnekrózis),
- májelégtelenség, amely halálhoz vezethet.

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a pajzsmirigy vagy a mellékpajzsmirigyek csökkent működése,
- az ujjak enyhe remegése (tremor),
- folyadékgyülemek a hasnyálmirigy heveny gyulladását követően (hasnyálmirigy-pszudociszták).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg)

- fertőzések,
- zsírmáj.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Spectrila-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített oldat 2 °C – 8 °C-on tárolva 2 napon át őrzi meg stabilitását. Amennyiben a gyógyszert nem használják fel azonnal, a gyógyszert elkészítő felhasználó felelős a tárolási időért és körülményekért a készítmény sterilitásának biztosítása érdekében. A tárolási idő 2 °C – 8 °C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Spectrila?

- A készítmény hatóanyaga az aszparagináz. 1 db, port tartalmazó injekciós üveg 10 000 egység aszparaginázt tartalmaz. Feloldás után az oldat 2500 egység aszparaginázt tartalmaz milliliterenként.
- A másik összetevő a szacharóz.

Milyen a Spectrila külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Spectrila oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz való por formájában kerül forgalomba.

A por fehér színű; gumidugóval és alumíniumlemezzel, valamint lepattintható műanyag kupakkal lezárt átlátszó injekciós üvegben kapható.

A Spectrila 1 vagy 5 db injekciós üveget tartalmazó csomagokban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

Tel.: +49-4103-8006-0

Fax: +49-4103-8006-100

E-mail: contact@medac.de

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

A Spectrila-t kizárólag olyan orvosok alkalmazhatják, akik ilyen kezelési protokollokban jártasak.

Ajánlott kontrollvizsgálatok és biztonságossági óvintézkedések

A terápia megkezdése előtt meg kell határozni a bilirubinszintet, a máj-transzaminázok szintjét és az alvadási paramétereket (parciális tromboplastin idő [PTT], protrombin idő [PT], antitrombin, fibrinogén és D-dimer).

Aszparagináz adása után javasolt a bilirubinszint, a máj-transzamináz-szintek, a vér-/vizelet glükózsztint, az alvadási paraméterek (PTT, PT, antitrombin III, fibrinogén és D-dimer), valamint az amiláz-, lipáz-, triglicerid- és koleszterinszint szoros monitorozása.

Akut pancreatitis

Azoknál a betegeknél, akiknél akut pancreatitis lép fel, abba kell hagyni az aszparaginázzal végzett kezelést. Akut pancreatitis a betegek kevesebb, mint 10%-ánál alakult ki. Ritka esetekben haemorrhagiás vagy nekrotizáló pancreatitis alakul ki. Egyes esetekben beszámoltak halálos kimenetelről. A klinikai tünetek közé tartozik a hasi fájdalom, hányinger, hányás és étvágytalanság. A szérum-amiláz- és lipázszint általában emelkedett, bár néhány betegnél a fehérjeszintézis zavara miatt normális lehet. A súlyos fokú hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeknél fokozott az akut pancreatitis kialakulásának kockázata. Ezek a betegek a továbbiakban semmilyen aszparagináz-készítménnyel nem kezelhetők.

Hepatotoxicitás

Ritka esetekben súlyos májkárosodást írtak le, amely magába foglalja a cholestasist, icterust, májnekrozist és a halálos kimenetelű májelégtelenséget (lásd 4.8 és 4.5 pont). Az aszparaginázzal végzett kezelés előtt és alatt a májfunkciós paraméterek szoros ellenőrzése szükséges. Amennyiben a betegnél súlyos májkárosodás (a bilirubinszint meghaladja a normál tartomány felső határának (upper limit of normal, ULN) 3-szorosát; a transzaminázok szintje meghaladja az ULN 10-szeresét), súlyos hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia vagy véralvadási zavar (például vénás sinus thrombosis, súlyos vérzés) alakul ki, az aszparagináz-kezelést meg kell szakítani.

Allergia és anaphylaxia

Az aszparagináz nem adható be bólus intravénás injekció formájában a súlyos anaphylaxiás reakciók kockázata miatt. Amennyiben allergiás tünetek jelentkeznek, az aszparagináz alkalmazását azonnal le kell állítani, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni, amelybe beletartozhat antihisztaminok és kortikoszteroidok adása.

Véralvadási zavarok

A fehérjészintézis aszparagináz okozta gátlása (a II-es, V-ös, VII-es, VIII-as és IX-es faktor, a protein C és S, valamint az antitrombin III [AT III] csökkent szintézise) miatt véralvadási zavarok léphetnek fel, amelyek megnyilvánulhatnak thrombosisban, disszeminált intravascularis coagulációban (DIC) vagy vérzésben. A thrombosis kockázata magasabbnak tűnik a vérzés kockázatánál. Centrális vénás katéterek használata kapcsán fellépő, tünetekkel járó thrombosit is leírtak. Fontos az alvadási paraméterek gyakori ellenőrzése az aszparagináz-kezelés előtt és alatt. Amennyiben az AT III-szint csökkent, szakorvos tanácsát kell kérni.

Hyperglykaemiás állapotok

Az aszparagináz hyperglykaemiát válthat ki a csökkent inzulintermelés következtében. Ezen kívül csökkentheti a pancreas β -sejtjeinek inzulinszekréciónak, és károsíthatja az inzulinreceptorok működését. A szindróma általában magától megszűnik. Ugyanakkor ritka esetekben diabeteses ketoacidosishoz vezethet. A kortikoszteroidokkal végzett egyidejű kezelés hozzájárulhat ehhez a hatáshoz. A szérum és a vizelet glükózsintjét rendszeresen ellenőrizni, és klinikailag indokolt esetben kezelni kell.

Antineoplasztikus szerek

Az aszparagináz által kiváltott tumorsejt-destrukció következtében nagy mennyiségű húgysav szabadulhat fel, hyperuricaemiát eredményezve. Egyéb antineoplasztikus gyógyszerek együttdása hozzájárul ehhez a hatáshoz. A vizelet agresszív lúgosításával és allopurinol alkalmazásával megelőzhető az urát-nephropathia.

Glükokortikoidok

Az aszparaginázzal és prednizzonnal végzett indukciós terápia alatt a thrombosis magasabb kockázatát észlelték olyan gyermekeknél, akiknél genetikai eredetű prothromboticus kockázati tényezők (az V-ös faktor G1691A-mutációi, a protrombin G20210A-variánsa, T677T-genotípusú metilén-tetrahidrofolát-reduktáz [MTHFR], emelkedett lipoprotein A-szint, hyperhomocysteinaemia) álltak fenn.

Fogamzásgátlók

Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és az aszparagináz-kezelés abbahagyását követően legalább 3 hónapig. Mivel az orális fogamzásgátló összetevői és az aszparagináz közötti közvetett interakció nem zárható ki, ilyen klinikai helyzetben az orális fogamzásgátlók nem tekinthetők kellően biztonságosnak.

Philadelphia-kromoszóma pozitív betegek

A Spectrila hatásosságát és biztonságosságát Philadelphia-kromoszóma-pozitív betegek esetében nem igazolták.

Aszparagináz-aktivitás

Az aszparagináz-aktivitás gyorsult eliminációjának kizárása érdekében elvégezhető az aszparagináz aktivitási szintjének mérése a szérumban vagy a plazmában. Az aktivitási szinteket lehetőség szerint az aszparagináz utolsó beadása után három nappal kell mérni, vagyis általában közvetlenül az aszparagináz következő dózisának beadása előtt. Az alacsony aszparagináz aktivitási szintet gyakran kíséri anti-aszparagináz antitestek megjelenése. Ilyen esetekben megfontolandó másik aszparagináz-készítményre váltani. Először szakorvos tanácsát kell kérni.

Hypoalbuminaemia

A gátolt fehérjeszintézis következtében a szérumfehérje- (különösen albumin-) szint nagyon gyakran csökken az aszparaginázzal kezelt betegeknél. Mivel a szérumfehérjék fontosak bizonyos hatóanyagok kötéséhez és transzportjához, a szérumfehérjeszintet rendszeresen ellenőrizni kell.

Hyperammonaemia

Minden olyan betegnél meg kell határozni a plazma ammóniaszintjét, akinél tisztázatlan eredetű neurológiai tünetek vagy súlyos és hosszan tartó hányás lép fel. Súlyos klinikai tünetekkel járó hyperammonaemia esetén meg kell kezdeni a plazma ammóniaszintjét gyorsan csökkentő terápiás intézkedéseket és gyógyszeres kezelést (például a fehérjebevitel csökkentése és haemodialysis), valamint a katabolikus állapot visszafordítását, továbbá fokozni kell a nitrogéntartalmú salakanyagok eltávolítását és szakorvos tanácsát kell kérni.

Reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma

Ritka esetekben bármely aszparagináz-készítménnyel végzett kezelés alatt jelentkezhet reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS). Ezt a tünetegyüttest mágneses rezonancia képalkotás (MRI) során főként az agy posterior régióiban észlelhető reverzibilis (néhány naptól néhány hónapig fennálló) laesiók/oedema jellemzi. Az RPLS tünetei közé elsősorban az emelkedett vérnyomás, a görcsrohamok, fejfájás, a mentális státuszban bekövetkező változások, valamint az akut látásromlás (elsősorban kérgi vakság és homonym hemianopia) tartoznak. Nem tisztázott, hogy az RPLS-t az aszparagináz, az egyidejű kezelés vagy az alapbetegségek okozzák-e.

Az RPLS-re tüneti kezelést kell alkalmazni, amelybe beletartozik az esetleges görcsrohamok kezelése. Szükséges lehet az egyidejűleg alkalmazott immunuszuppresszív gyógyszerek alkalmazásának leállítását vagy dózisének csökkentése. Szakorvos tanácsát kell kérni.

Kezelés

A por feloldásához egy injekciós fecskendővel **óvatosan be kell fecskendezni** 3,7 ml injekcióhoz való vizet **az injekciós üveg belső falára irányítva** (nem szabad közvetlenül a porra vagy a porba fecskendezni). Az injekciós üveg tartalmának feloldódását lassú forgatással kell elérni (a rázás következtében történő habképződést el kell kerülni). A felhasználásra kész oldat enyhén opaleszkáló lehet.

Az aszparagináz számított mennyiségét tovább kell oldani 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióban.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás alkalmazásra. Az aszparagináz betegenként szükséges napi mennyisége 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióban 50–250 ml végleges térfogatra hígítható.

A beadás időtartama

Az aszparagináz hígított oldatát 0,5–2 órán keresztül kell infúzióban beadni.

Az aszparaginázt tilos bólus adagban beadni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.