

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Spectrila 10.000 ein. stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með dufti inniheldur 10.000 einingar af asparagínasa*.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 2.500 einingar af asparagínasa.

Ein eining (ein.) er skilgreind sem það magn ensíms sem þarf til að fría eitt $\mu\text{mól}$ af ammóníaki á einni mínútu við pH 7,3 og 37°C.

*Framleitt í *Escherichia coli* frumum með DNA-raðbrigðaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Spectrila er ætlað til meðferðar við bráðu eitilfrumuhvítblæði (e. acute lymphoblastic leukemia [ALL]) sem þáttur í samsettri æxlishefjandi lyfjameðferð fyrir börn frá fæðingu til 18 ára aldurs og fullorðna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu lækna og heilbrigðisstarfsfólk með reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja skulu ávísa og gefa Spectrila. Lyfið á aðeins að gefa á sjúkrahúsi þar sem viðeigandi endurlífgunarbúnaður er fyrir hendi.

Skammtar

Spectrila er venjulega notað ásamt öðrum æxlishefjandi lyfjum sem hluti af samsettri krabbameinslyfjameðferð (sjá einnig kafla 4.5).

Fullorðnir og börn eldri en 1 árs

Ráðlagður skammtur til notkunar í bláæð af asparagínasa er 5.000 einingar á hvern fermetra (ein./m^2) líkamsyfirborðs, sem gefinn er þriðja hvern sólarhring.

Hægt er að fylgjast með meðferð byggt á lágildri asparagínasavirkni í sermi sem mælt er þremur sólarhringum eftir gjöf Spectrila. Ef gildi asparagínasavirkni ná ekki settu takmarki má fhuga að skipta yfir í annað asparagínasalyf (sjá kafla 4.4).

Börn 0 – 12 mánaða að aldri

Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum er ráðlagður skammtur til notkunar hjá ungbörnum eftirfarandi:

- yngri en 6 mánaða: 6.700 ein./m^2 líkamsyfirborðs,
- 6 – 12 mánaða: 7.500 ein./m^2 líkamsyfirborðs.

Upplýsingar um verkun og öryggi Spectrila hjá fullorðnum eru takmarkaðar.

Upplýsingar um verkun og öryggi Spectrila í fösunum sem fara á eftir upphafsfasa meðferðar eru mjög takmarkaðar.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar má ekki nota Spectrila hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um meðferð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Lyfjagjöf

Spectrila er eingöngu til innrennslisgjafar í bláæð.

Hægt er að þynna sólarhringsskammtinn af Spectrila sem hver og einn sjúklingur þarf, með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) í endanlegt rúmmál, 50–250 ml af innrennslislyfi, lausn. Þynnta lausn af asparagínasa má gefa með innrennslisgjöf á 0,5 til 2 klst.

Asparagínasa má ekki gefa í einum skammti með hraðri inndælingu í bláæð (e. bolus).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, einhverju upprunalegu (ópegýleruðu) *E. coli*-asparagínasalyfi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brisbólga.
- Verulega skert lifrarstarfsemi (bilirúbín > 3-föld eðlileg efri mörk; transamínasar > 10-föld eðlileg efri mörk).
- Þekkt storkutruflun sem fyrir er (t.d. dreyrasyki).
- Saga um brisbólgu, alvarlega blæðingu eða alvarlega segamyndun í fyrri meðferð með asparagínasa.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar upplýsingar og eftirlit

Eftirfarandi lífshættulegt ástand getur skapast meðan á meðferð með asparagínasa stendur hjá sjúklingum í öllum aldurshópum:

- bráð brisbólga,
- eiturvekanir á lifur,
- bráðaofnæmi,
- storkutruflanir, þ.m.t. segamyndun með einkennum í tengslum við notkun miðlægra bláæðaleggja,
- of hár blóðsykur.

Áður en meðferð er hafin skal mæla bilirúbín og lifrartransamínasa og framkvæma storkupróf (t.d. tromboplastíntíma [PTT], prótrombíníntíma [PT], andtrombín III og fibrínógen). Mælt er með nákvæmu eftirliti með bilirúbíni, lifrartransamínösum, glúkósa í blóði/þvagi, storkuþáttum (t.d. PTT, PT, andtrombíní III, fibrínógeni og D-tvíliðu), amýlasa, lípasa, þríglýseríðum og kólesteróli eftir gjöf hvaða asparagínasalyfs sem er.

Bráð brisbólga

Stöðva skal meðferð með asparagínasa hjá sjúklingum sem fá bráða brisbólgu. Bráð brisbólga hefur komið fyrir hjá innan við 10% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum tilvikum er um blæðandi eða drepmyndandi brisbólgu að ræða. Í einstökum tilvikum hafa dauðsföll átt sér stað. Klínísk einkenni eru m.a. kviðverkir, ógleði, uppköst og lystarleysi. Yfirleitt eru gildi amýlasa og lípasa í sermi hækkuð, en geta þó verið eðlileg hjá sumum sjúklingum vegna skertrar myndunar próteina. Sjúklingar með verulega hækkun þríglýseríða í blóði eru í aukinni hættu á að fá bráða brisbólgu. Ofangreindum sjúklingum má ekki halda áfram að veita meðferð með asparagínasalyfi (sjá einnig kafla 4.3 og 4.8).

Eiturverkanir á lifur

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verulegri skerðingu á lifrarstarfsemi verið lýst, þ.m.t. gallstíflu, gulu, lifrardrepi og banvænni lifrabilun (sjá kafla 4.8 og 4.5). Hafa skal náíð eftirlit með mæligildum lifrarstarfsemi áður en meðferð með asparagínasa hefst og meðan á henni stendur. Gera skal hlé á meðferð með asparagínasa ef sjúklingar fá verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (bilirúbín > 3-föld eðlileg efri mörk; transamínasar > 10-föld eðlileg efri mörk), verulega hækkun þríglýseríða í blóði, blóðsykurshækkun eða storkutruflanir (t.d. stökkasega (e. sinus vein thrombosis) eða verulega blæðingu).

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Vegna hættunnar á verulegum bráðaofnæmisviðbrögðum má ekki gefa asparagínasa í einum skammti með hraðri inndælingu í bláæð.

Unnt er að gera prófun með inndælingu í húð eða litlum skammti í bláæð. En hvorug aðferðin getur hins vegar spáð nákvæmlega fyrir um hvaða sjúklingar sýni ofnæmisviðbrögð.

Ef ofnæmisviðbrögð koma fyrir verður að hætta gjöf asparagínasa samstundis og veita viðeigandi meðferð sem gæti m.a. falist í gjöf andhistamína og barkstera.

Storkutruflanir

Vegna hömlunar á próteinmyndun (minnkaðrar myndunar þátta II, V, VII, VIII, og IX, próteina C og S, og andtrombíns III [AT III]) af völdum asparagínasa, geta storkutruflanir átt sér stað sem geta birst sem segamyndun, blóðstorkusótt (e. disseminated intravascular coagulation [DIC]) eða blæðing. Hættan á segamyndun virðist vera meiri en hættan á blæðingu. Blóðsegum með einkennum hefur einnig verið lýst í tengslum við miðlæga bláæðaleggi.

Um það bil helmingur tilvika segamyndunar á sér stað í heilaæðum. Stökkasegamyndun getur komið fyrir. Blóðþurrðarheilaslög eru mjög sjaldgæf.

Aunninni eða arfgengri minnkun á lífeðlisfræðilegum storkuhemlum (próteini C, próteini S og andtrombíní) hefur einnig verið lýst í tengslum við fylgikvilla í æðum.

Tíð storkupróf eru mikilvæg áður en meðferð með asparagínasa hefst og meðan á henni stendur. Leita skal eftir sérfræðiráðgjöf í tilvikum þar sem AT III gildi er lækkað.

Of hár blóðsykur

Asparagínasi getur leitt til hækkunar á blóðsykri sem er afleiðing af minnkaðri insúlínmyndun. Auk þess getur hann dregið úr insúlínseytingu frá β -frumum í brisi og skert starfsemi insúlínviðtaka. Þetta heilkenni takmarkast yfirleitt af sjálfu sér. Hins vegar getur það í mjög sjaldgæfum tilvikum leitt til ketónblóðsýringar af völdum sykursýki. Samhliða meðferð með barksterum stuðlar að þessum áhrifum. Hafa skal reglulegt eftirlit með glúkósaþéttni í sermi og þvagi og veita meðhöndlun eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til.

Æxlisheimjandi lyf

Asparagínasa-örvuð æxlisfrumueyðing getur valdið losun mikils magns af þvagsýru sem getur leitt til þvagsýrudreyra. Samtímis gjöf annarra æxlisheimjandi lyfja stuðlar að þessum áhrifum. Kröftug lútun þvags og notkun allópúrinóls getur komið í veg fyrir úrat nýrnakvilla.

Sykursterar

Hjá börnum með arfgengan áhættuþátt fyrir segamyndun (stökkbreytingar á þætti V G1691A, G20210A-frábrigði prótrombíns, T677T-arfgerð metýlentetrahydrafólat redúktasa [MTHFR], aukið lípóprótein A, eða hómócysteinhækkun í blóði) er aukin hættu á segamyndun meðan á upphafsmeðferð með asparagínasa og prednisóni stendur.

Getnaðarvarnir

Nota verður öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð með asparagínasa er hætt. Vegna þess að ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun milli innihaldsefna í getnaðarvarnartöflum til inntöku og asparagínasa eru getnaðarvarnartöflur ekki taldar nægilega öruggar við þessar klínísku aðstæður (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar sem eru með Philadelphia litning

Verkun og öryggi notkunar Spectrila hjá sjúklingum sem eru með Philadelphia litning hefur ekki verið staðfest.

Ráðlagðar eftirlitsrannsóknir fyrir sjúklinga í öllum aldurshópum

Asparagínasavirkni

Mæla má virkni asparagínasa í sermi eða plasma til þess að útiloka hraðari minnkun asparagínasavirkni. Ákjósanlegast er að mæla gildin þremur dögum eftir að asparagínasi var gefinn síðast, þ.e. venjulega rétt fyrir næsta skammt af asparagínasa. Lágum gildum asparagínasavirkni fylgir oft myndun mótefna gegn asparagínasa. Í slíkum tilvikum ætti að íhuga að skipta yfir á annað asparagínasalyf. Fyrst skal leita sérfræðilíts.

Blóðalbúmínlækkun

Vegna skertrar próteinmyndunar er mjög algengt að þéttni próteina (sérstaklega albúmíns) í sermi lækki hjá sjúklingum sem fá meðferð með asparagínasa. Þar sem prótein í sermi eru mikilvæg fyrir bindingu og flutning sumra virkra efna skal hafa reglulegt eftirlit með þéttni próteina í sermi.

Blóðammóníakhækkun

Mæla skal ammóníakþéttni í plasma hjá öllum sjúklingum sem eru með óútskýrð einkenni frá taugakerfi eða mikil uppköst í langan tíma. Ef um blóðammóníakhækkun með verulegum klínískum einkennum er að ræða skal hefja meðferð (t.d. takmörkun á neyslu próteina og blóðskilun) og lyfjagjöf sem dregur hratt úr ammóníakþéttni í plasma, snúa niðurbrotsástandi við og auka brotthvarf köfnunarefnisúrgangs sem og leita sérfræðilíts.

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (e. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [RPLS]) getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir meðan á meðferð stendur með hvaða asparagínasa sem er (sjá kafla 4.8). Þetta heilkenni greinist með segulómskoðun og einkennist af vefjaskemmd/bjúgi sem gengur til baka (á allt frá nokkrum dögum til nokkurra mánaða), aðallega í aftari hluta heilans. Einkenni heilkennis afturkræfs aftari heilahvítukvilla eru m.a. hár blóðþrýstingur, krampar, höfuðverkir, breytingar á andlegu ástandi og skert sjónskerpa (aðallega barkarblinda (e. cortical blindness) eða einsmynda helftarblinda (e. homonymous hemianopsia)). Ekki er ljóst hvort heilkenni afturkræfs aftari heilahvítukvilla orsakast af asparagínasa, samhliða meðferð, eða undirliggjandi sjúkdómum.

Meðferð við heilkenni afturkræfs aftari heilahvítukvilla er meðferð við einkennum, þ.m.t. meðferð við hugsanlegum krömpum. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með eða minnka skammta af ónæmisbælandi lyfjum sem gefin hafa verið samhliða. Leita skal sérfræðilíts.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Almennt

Asparagínasi gæti aukið eiturverkanir annarra lyfja vegna áhrifa sinna á lifrarstarfsemi, t.d. aukið eiturverkanir á lifur af lyfjum sem hafa mögulegar eiturverkanir á lifur, aukið eiturverkanir af lyfjum sem umbrotna í lifur eða eru bundin plasmapróteinum og breytt lyfjahvörfum og lyfhrifum lyfja sem eru bundin plasmapróteinum. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem fá önnur lyf sem umbrotna í lifur.

Hafa skal eftirlit með lifrargildum þegar lyf sem hugsanlega hafa eiturverkanir á lifur eru gefin samhliða asparagínasa (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Mergbælandi lyf

Meðan á lyfjameðferð sem felur í sér asparagínasa stendur geta mergbæling sem hugsanlega hefur áhrif á allar mergfrumulínurnar þrjár (rauðkorn, hvítkorn, blóðflögur) og sýking átt sér stað. Samhliða meðferð með mergbælandi lyfjum og lyfjum sem vitað er að valda sýkingum eru mikilvægir þættir sem stuðla að þessu og hafa skal náið eftirlit með sjúklingum m.t.t. einkenna um mergbælingu og sýkingu (sjá kafla 4.8).

Vincristín

Eiturverkanir vincristíns geta bæst við eiturverkanir asparagínasa ef lyfin eru gefin samhliða. Því skal gefa vincristín 3 til 24 klst. áður en asparagínasi er gefinn til þess að lágmarka eiturverkanir.

Sykursterar og/eða segavarnarlyf

Samhliða notkun sykurstera og/eða segavarnarlyfja og asparagínasa getur aukið hættuna á breytingum á blóðstorkugildum (sjá kafla 4.4).

Þetta getur ýtt undir tilhneigingu til blæðinga (segavarnarlyf) eða blóðsegamyndunar (sykursterar). Því þarf að gæta varúðar þegar segavarnarlyf (t.d. kúmarín, heparín, dípýrídamól, acetylsalicýlsýra og bólgueyðandi gigtarlyf) eða sykursterar eru gefnir á sama tíma.

Metótrexat (MTX)

Sýnt hefur verið fram á að hömlun próteinmyndunar í kjölfar asparagínasahvataðrar asparagínþurrðar dregur úr frumudrepandi áhrifum metótrexats sem þarfnast frumueftirmyndunar fyrir æxlishefjandi virkni sína. Þessi mótverkun sést ef asparagínasi er gefinn á undan eða samtímis metótrexati.

Gagnstætt því er æxlishefjandi verkun metótrexats aukin þegar asparagínasi er gefinn 24 klst. eftir meðferð með metótrexati. Sýnt hefur verið fram á að þessi meðferð dregur úr áhrifum metótrexats á meltingarfæri og blóð.

Cýtarabín

In vitro og *in vivo* rannsóknaniðurstöður sýna að verkun stórra skammta af cýtarabíni minnkar ef asparagínasi er gefinn áður. Hins vegar, þegar asparagínasi var gefinn á eftir cýtarabíni komu fram samverkandi áhrif. Þessi áhrif voru mest áberandi þegar tíminn á milli meðferðanna var um það bil 120 klukkustundir.

Bólusetningar

Samhliða bólusetningar með lifandi bóluefnum auka hættuna á alvarlegum sýkingum. Bólusetningar með lifandi bóluefnum ættu því í fyrsta lagi að fara fram 3 mánuðum eftir að meðferð gegn hvítblæði lýkur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn og forðast þungun á meðan þær eru á meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda asparagínasa. Vegna þess að ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun milli innihaldsefna í getnaðarvarnartöflum til inntöku og asparagínasa eru getnaðarvarnartöflur ekki taldar nægilega öruggar við þessar klínísku aðstæður. Konur á barneignaraldri verða að nota aðra getnaðarvörn en getnaðarvarnartöflur (sjá kafla 4.4). Menn eiga að nota örugga getnaðarvörn og ráða verður þeim frá að geta barn á meðan þeir fá asparagínasa. Ekki er

vitað hve langur tími þarf að líða frá meðferð með asparagínasa þangað til óhætt er að þungun eða getnaður eigi sér stað. Til öryggis er mælt með því að bíða í þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt. Hins vegar ber einnig að íhuga meðferð með öðrum krabbameinslyfjum.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun asparagínasa á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir á áhrifum asparagínasa á æxlun voru gerðar en rannsóknir á asparagínasalyfjum hjá músum, rottum, hænuungum og kanínum hafa sýnt að lyfið veldur eiturverkunum á fósturvísa og hefur vansköpunarvaldandi áhrif (sjá kafla 5.3). Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknnum og verkunarhætti lyfsins má ekki nota Spectrila á meðgöngu nema meðferð með asparagínasa sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort asparagínasi skilst út í brjóstamjólk. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Spectrila stendur vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana á börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif asparagínasa á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Spectrila hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, sérstaklega vegna hugsanlegra áhrifa þess á taugakerfi og meltingarfæri (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Helstu eiturverkanir asparagínasa eru afleiðing af ónæmisviðbrögðum af völdum útsetningar fyrir próteini bakteríunnar. Ofnæmisviðbrögð geta verið allt frá tímabundum andlitsroða eða útbrotum og ofsakláða til berkjukrampa, ofnæmisbjúgs og bráðaofnæmis.

Að auki getur meðferð með asparagínasa leitt til truflana á líffærakerfum sem mynda mikið af próteinum. Minnkuð myndun próteina getur fyrst og fremst leitt til skertrar lifrarstarfsemi, bráðrar brisbólgu, minnkaðar insúlínmyndunar ásamt blóðsykurshækkun, minnkaðrar myndunar storkuþátta (sérstaklega fíbrínógens og andtrombíns III) sem veldur storkutruflunum (segamyndun, blæðingum), og minnkaðrar myndunar lípópróteina sem leiðir til þríglyseríðahækkunar í blóði.

Alvarlegustu aukaverkanirnar af Spectrila eru m.a. veruleg ofnæmisviðbrögð svo sem bráðaofnæmislost (mjög sjaldgæf), blóðsegarek (algeng), bráð brisbólga (algeng) og verulegar eiturverkanir á lifur, t.d. gula, lifrardrep og lifrabilun (mjög sjaldgæf).

Algengustu aukaverkanirnar (mjög algengar) sem koma fyrir af Spectrila eru m.a. ofnæmisviðbrögð, blóðsykurshækkun, blóðalbúmínlækkun, ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, bjúgur, þreyta og breytingar á niðurstöðum mæligilda í blóði (t.d. transamínasa, bilirúbíns, lípíða í blóði og storkuþátta). Vegna þess að Spectrila er venjulega notað í samsettri meðferð með öðrum æxlishefjandi lyfjum er oft erfitt að aðgreina aukaverkanirnar frá aukaverkunum annarra lyfja.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir, sem taldar eru upp í töflu 1, hafa verið teknar saman úr klínískum rannsóknnum á Spectrila hjá 125 börnum með nýgreint brátt eitilfrumuhvítblæði og upplýsingum um reynslu barna og fullorðinna af öðrum asparagínasalyfjum sem framleidd eru með *E. coli*. eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er raðað eftir tíðni, algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðni í töflunni er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1

Flokkun eftir líffærum	Tíðni og aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Tíðni ekki þekkt Sýkingar
Blóð og eitlar	Algengar Blóðstorkusótt (DIC), blóðleysi, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Mjög algengar Ofnæmi, þ.m.t. andlitsroði, útbrot, lágur blóðþrýstingur, bjúgur/ofnæmisbjúgur, ofsakláði, mæði Algengar Ofnæmi, þ.m.t. berkjukrampi Mjög sjaldgæfar Bráðaofnæmislost
Innkirtlar	Koma örsjaldan fyrir Afleidd vanstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi kalkkirtla
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Blóðsykurshækkun, blóðalbúmínlækkun Algengar Blóðsykurslækkun, minnkuð matarlyst, þyngdartap Sjaldgæfar Þvagsýrudreyri, blóðammóníakhækkun Mjög sjaldgæfar Ketónblóðsýring af völdum sykursýki
Geðræn vandamál	Algengar Þunglyndi, ofskynjanir, ringlun
Taugakerfi	Algengar Einkenni frá taugakerfi, þ.m.t. æsingur, sundl og svefnhöfgi Sjaldgæfar Höfuðverkir Mjög sjaldgæfar Blóðþurrðarheillaslag, afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni, krampar, breytingar á meðvitund, þ.m.t. dá Koma örsjaldan fyrir Skjálfti
Æðar	Algengar Blóðsegamyndun, sérstaklega stökkasegamyndun og segamyndun í djúpbláæðum, blæðingar

Flokkun eftir líffærum	Tíðni og aukaverkanir
Meltingarfæri	<p>Mjög algengar Niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir</p> <p>Algengar Bráð brisbólga</p> <p>Mjög sjaldgæfar Blæðandi brisbólga, drepmyndandi brisbólga, vangakirtilsbólga</p> <p>Koma örsjaldan fyrir Banvæn brisbólga, sýndarblaðra í brisi</p>
Lifur og gall	<p>Mjög sjaldgæfar Lifrabíllun sem mögulega getur verið banvæn, lifrardrep, gallstífla, gula</p> <p>Tíðni ekki þekkt Fitulifur</p>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<p>Mjög algengar Bjúgur, þreyta</p> <p>Algengar Verkir (bakverkir, liðverkir)</p>
Rannsóknaniðurstöður	<p>Mjög algengar Aukning transamínasa, bilirúbíns í blóði, alkalísks fosfatasa í blóði, kólesteróls í blóði, þríglyseríða í blóði, lípópróteína með mjög lága þéttni (e. very-low-density lipoprotein [VLDL]), virkni lípópróteinlípasa, þvagefnis í blóði, ammóníak, laktat dehydógenasa (LDH) í blóði. Lækkun andtrombíns III, fíbrínógens í blóði, kólesteróls í blóði, lágbéttni-lípópróteína (LDL) og heildarpróteins</p> <p>Algengar Aukning á amýlasa, lípasa, óeðlilegt heilalínurit (minnkuð alfabylgjuvirkni, aukin þeta- og deltabylgjuvirkni)</p>

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmiskerfi

Spectrila getur leitt til myndunar mótefna af mismunandi mótefnaflokkum (IgG, IgM og IgE). Þessi mótefni geta leitt til klínískra ofnæmisviðbragða, óvirkjað ensímvirkni eða hraðað brotthvarfi asparagínasa.

Ofnæmisviðbrögð geta verið allt frá andlitsroða, útbrotum, verkjum (liðverkjum, bakverkjum og kviðverkjum), blóðþrýstingslækkun, bjúgi/ofnæmisbjúgi, ofsakláða, mæði eða berkjukrampa til ofnæmislosts.

Líkurnar á ofnæmisviðbrögðum aukast eftir því sem fleiri skammtar hafa verið gefnir, en hins vegar geta þau örsjaldan komið fyrir eftir gjöf fyrsta skammts af asparagínasa. Í flestum tilvikum koma ofnæmisviðbrögð við asparagínasa fyrir í síðari fösúm meðferðar (endurtekinni upphafsmeðferð, seinkaðri eflingu meðferðar).

Í klínískri rannsókn hjá börnum með nýlega greint brátt eitilfrumuhvítblæði (rannsókn MC-ASP.5/ALL) komu ofnæmisviðbrögð fyrir af eftirfarandi tíðni (tafla 2).

Tafla 2: Tíðni sjúklinga sem sýndu ofnæmisviðbrögð (MC-ASP.5/ALL; öryggisgreiningarmengi (e. Safety analysis set))

Meðferðarhópur	Spectrila	Viðmiðunarasparagínasi
Fjöldi sjúklinga	97	101

Ofnæmisviðbrögð innan 12 klst. eftir innrennslisgjöf asparagínasa meðan á upphafsmeðferðartímabilinu stóð	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Öll ofnæmisviðbrögð* innan 24 klst. eftir innrennslisgjöf asparagínasa meðan á upphafsmeðferðartímabilinu stóð	16 (16%)	24 (24%)
*P.m.t. öll ofnæmisviðbrögð innan 12 klst. eftir innrennslisgjöf asparagínasa og allar aukaverkanir skv. skilgreindum fræðiheimum fyrir aukaverkanir (e. Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]), yfirlið, lágur blóðþrýstingur, útbrot, andlitsroði, kláði, mæði, viðbrögð á stungustað eða þrengsli í öndunarvegi innan 24 klst. frá innrennslisgjöf asparagínasa		

Engin ofnæmisviðbrögð komu fram hjá þeim 12 ungbörnum sem voru < 1 árs meðan á meðferð með Spectrila stóð (rannsókn MC-ASP.6/INF).

Ef ofnæmisviðbrögð koma fram skal hætta meðferð með Spectrila samstundis (sjá kafla 4.4).

Ónæmismyndun

Í rannsókn hjá börnum/unglingum á aldrinum 1 – 18 ára með brátt eitilfrumuhvítblæði í fyrsta sinn (*de novo*) (rannsókn MC-ASP.5/ALL) höfðu 10% sjúklingar í Spectrila hópnum (10,3%) og 9 í viðmiðunarhópnum (8,9%) mælst jákvæðir fyrir mótefnum gegn asparagínasa á 33. degi upphafsmeðferðar, á að minnsta kosti einum tímapunkti.

Hlutfall sjúklinga sem mynduðu mótefni gegn asparagínasa áður en meðferð eftir upphafsmeðferðartímabilið hófst var sambærilegt í báðum hópnum (Spectrila 54,6% samanborið við *E. coli*-asparagínasa viðmiðunarlyf 52,5%). Meirihluti mótefnanna gegn asparagínasa myndaðist á tímabilinu milli síðustu innrennslisgjafar asparagínasa á 33. degi og byrjunar á meðferð eftir upphafsmeðferðartímabilið á 79. degi.

Engin mótefni gegn asparagínasa greindust hjá þeim 12 ungbörnum sem voru < 1 árs meðan á meðferð með Spectrila stóð (rannsókn MC-ASP.6/INF).

Vanstarfsemi í skjaldkirtli

Greint hefur verið frá skammvinnri afleiddri vanstarfsemi skjaldkirtils sem líklega verður vegna minnkunar á týroxín-bindiglóbúlíni í sermi vegna hömlunar á asparagínasa-örvaðri próteinmyndun.

Blóðalbúmínlækkun

Vegna skertrar próteinmyndunar er mjög algengt að próteingildi í sermi (sérstaklega albúmíngildi) lækki hjá sjúklingum sem fá meðferð með asparagínasa (sjá kafla 4.4). Of lítið albúmín í blóði getur leitt til bjúgmyndunar.

Blóðfituröskun

Mjög algengt er að vægar eða miðlungsmiklar breytingar á lípíðagildum í blóði (t.d. hækkun eða lækkun kólesteróls, hækkun þríglýseríða, hækkun VLDL hlutfalls og lækkun LDL og aukin virkni lípópróteinlípasa) komi fyrir hjá sjúklingum á meðferð með asparagínasa, sem í flestum tilvikum eru án klínískra einkenna. Samhliða meðferð með sykursterum getur átt sinn þátt í þessu. Hins vegar hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá verulegri hækkun þríglýseríða í blóði (þríglýseríð > 1.000 mg/dl) sem eykur hættuna á bráðri brisbólgu. Meðhöndla á asparagínasa-tengda blóðfituhækkun í samræmi við það hve mikil hún er og hver klínísk einkenni eru.

Blóðammóníakhækkun

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá blóðammóníakhækkun hjá sjúklingum sem eru á meðferð samkvæmt meðferðaráætlun sem felur í sér asparagínasa, sérstaklega ef sjúklingarnir eru auk þess með skerta lifrarstarfsemi. Örsjaldan hefur verið greint frá tilvikum um verulega blóðammóníakhækkun, en hún getur valdið truflunum á starfsemi taugakerfisins svo sem krampa og dáí.

Blóðsykurshækkun og blóðsykurslækkun

Mjög algengt er að breytingar komi fram á innkirtlastarfsemi brissins meðan á meðferð með asparagínasa stendur og birtast þær aðallega sem blóðsykurshækkun. Þessar aukaverkanir eru yfirleitt skammvinnar.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Algengt er að of lágur blóðsykur, yfirleitt án klínískra einkenna hafi komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með asparagínasa. Hvernig þetta leiðir til þessara viðbragða er ekki þekkt.

Taugakerfi

Aukaverkanir á miðtaugakerfið sem fram hafa komið hjá sjúklingum á meðferð samkvæmt meðferðaráætlun sem felur í sér asparagínasa eru m.a. breytingar á heilalínuriti, krampar, sundl, svefnhöfgi, dá og höfuðverkur.

Orsakir þessara truflana á starfsemi miðtaugakerfisins eru óljósar. Þörf getur verið á að útiloka blóðammóníakhækkun og stökkasegamyndun.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur heilkenni afturkræfs aftari heilahvítukvilla greinst meðan á meðferð samkvæmt meðferðaráætlun sem felur í sér asparagínasa hefur staðið.

Meltingarfæri

Ógleði/uppköst eru mjög algeng hjá sjúklingum sem eru á meðferð samkvæmt meðferðaráætlun sem felur í sér asparagínasa en þau eru venjulega væg. Einnig hefur verið greint frá lysterleysi, minnkaðri matarlyst, kviðverkjum, niðurgangi og þyngdartapi.

Bráð brisbólga hefur komið fyrir hjá minna en 10% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum tilvikum er um blæðandi eða drepmyndandi brisbólgu að ræða. Í einstökum tilvikum hafa dauðsföll átt sér stað. Í birtum greinum hefur verið greint frá nokkrum tilvikum vangakirtilsbólgu af völdum asparagínasa.

Börn

Upplýsingar um öryggi notkunar Spectrila hjá ungbörnum < 1 árs eru takmarkaðar.

Fullorðnir og aðrir sérstakir hópar

Aukaverkanir af völdum asparagínasa eru sama eðlis hjá fullorðnum og börnum, en hins vegar er þekkt að sumar þessara aukaverkana (t.d. blóðsegarek) koma fyrir af hærri tíðni hjá fullorðnum sjúklingum en börnum.

Vegna hærri tíðni samverkandi sjúkdóma svo sem skertrar lifrar- og/eða nýrnastarfsemi, þola sjúklingar > 55 ára meðferð með asparagínasa yfirleitt verr en börn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin tilvik ofskömmunar asparagínasa sem valdið hafa klínískum einkennum hafa verið tilkynnt. Ekkert sértækt mótefni er til. Meðferð er við einkennum og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlíshemjandi lyf: önnur æxlíshemjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX02.

Verkunarháttur

Asparagínasi veldur vatnsrofi asparagíns í aspartínsýru og ammóníak. Gagnstætt því sem gerist í eðlilegum frumum hafa æxlismyndandi eítílfrumur mjög takmarkaða getu til að mynda asparagín vegna verulega minnkaðrar tjáningar asparagínsyntetasa. Þess vegna þurfa þær asparagín sem dreifist frá umhverfinu utan frumunnar. Örvandi áhrif asparagínasa valda asparagínþurrð í sermi sem leiðir til truflunar á próteinmyndun í æxlismyndandi eítílfrumum en hlífir flestum eðlilegum frumum.

Asparagínasi getur valdið eiturverkunum á eðlilegar frumur sem skipta sér hratt og eru að einhverju leyti háðar utanaðkomandi framboði asparagíns.

Vegna þéttifallanda asparagíns milli utanæða- og innanæðarýmis, minnkar þéttni asparagíns einnig í utanæðarýmum, t.d. heila- og mænurvökva.

Lyfhrif

Í klínískri rannsókn hjá börnum með brátt eitilfrumuhvítblæði í fyrsta sinn (*de novo*) (rannsókn MC-ASP.4/ALL) var sýnt fram á að meðalþéttni asparagíns í sermi féll úr u.þ.b. 40 $\mu\text{mól}$ fyrir skammt, niður fyrir lægri mörk líffræðilegrar magngreiningaraðferðar ($< 0,5\mu\text{mól}$) strax að lokinni innrennslisgjöf asparagínasa. Meðalþéttni asparagíns í sermi hélst áfram undir 0,5 $\mu\text{mól}$ frá því strax að lokinni fyrstu innrennslisgjöf asparagínasa og í að minnsta kosti þrjá sólarhringa eftir síðustu innrennslisgjöf. Eftir það hækkuðu gildi asparagíns aftur og urðu eðlileg að nýju innan 1–3 vikna. Auk asparagíns, getur asparagínasi klofið amínósýruna glútamín í glútamínsýru og ammóníak, en þó með mun minni afköstum. Klínískar rannsóknir á asparagínasa hafa sýnt að aðeins væg breyting verður á glútamínþéttni og einstaklingsbundinn breytileiki er mikill. Strax eftir að innrennslisgjöf asparagínasa var lokið lækkaði þéttni glútamíns í sermi um að hámarki 50% frá þéttinni fyrir skammtinn sem var um það bil 400 $\mu\text{mól}$, en náði aftur eðlilegum gildum innan nokkurra klukkustunda.

Verkun og öryggi

Rannsókn hjá börnum/unglingum á aldrinum 1–18 ára með brátt eitilfrumuhvítblæði í fyrsta sinn Verkun og öryggi Spectrila var borið saman við upprunalegan *E. coli*-asparagínasa (viðmiðunarlyf) í slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn (rannsókn MC-ASP.5/ALL; byggðri á meðferðaráætlun DCOG ALL10 fyrir brátt eitilfrumuhvítblæði) hjá 199 börnum á aldrinum 1–18 ára með brátt eitilfrumuhvítblæði í fyrsta sinn (*de novo*). Sjúklingarnir fengu 5.000 ein./m² af asparagínasa (Spectrila samanborið við *E. coli*-asparagínasa viðmiðunarlyf) á 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. og 33. degi upphafsmeðferðar. Eftir upphafsmeðferð héldu sjúklingarnir áfram á meðferð samkvæmt krabbameinslyfjameðferðaráætlunum sem fólu í sér áframhaldandi meðferð með asparagínösum. Aðalendapunkturinn var tíðni sjúklinga með fullkomna asparagínþurrð í sermi (skilgreind sem þéttni asparagíns í sermi undir neðri mörkum magngreiningar ($< 0,5 \mu\text{mól}$) á öllum tímápunktum mælinga frá 12. degi til 33. dags) meðan á upphafsmeðferð stóð. Markmið rannsóknarinnar var að sýna fram á jafngildi (e. non-inferiority) Spectrila og *E. coli*-viðmiðunar-asparagínasa með tilliti til aðalendapunktsins.

Niðurstöður þessarar rannsóknar eru teknar saman í töflu 3:

Tafla 3: Niðurstöður um verkun (MC-ASP.5/ALL; heildargreiningarmengi (e. Full analysis set))

Meðferðarhópur	Spectrila	Viðmiðunar-asparagínasi
Fjöldi sjúklinga	98	101
Fullkomin asparagínþurrð í sermi		
Já	93 (94,9%)	95 (94,1%)
Nei	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Ekki hægt að meta	3 (3,1%)	4 (4,0%)
Mismunur (95% CI ^d); p-gildi ^b	0,8% (-6,25%; 8,04%); P = 0,0028	
Fullkomin asparagínþurrð í heila- og mænuvökva		
Já ^c	82 (83,7%)	88 (87,1%)
Nei	1 (1,0%)	6 (5,9%)
Ekki hægt að meta	15 (15,3%)	7 (6,9%)
Mismunur (95% CI ^d)	-3,5% (-13,67%; 6,58%)	
Tíðni fullkomins sjúkdómshlés við lok upphafsmeðferðar		
Já	90 (91,8%)	97 (96,0%)
Nei	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Ekki hægt að meta / ekki þekkt	6 (6,1%)	2 (2,0%)
Mismunur (95% CI ^d)	-4,2% (-11,90%; 2,81%)	

Meðferðarhópur	Spectrila	Viðmiðunar-asparagínasi
Fjöldi sjúklinga	98	101
MRD staða við lok upphafsmeðferðar		
MRD neikvætt	29 (29,6%)	32 (31,7%)
MRD jákvætt	63 (64,3%)	60 (59,4%)
Ekki hægt að meta / ekki þekkt	6 (6,1%)	9 (8,9%)
Mismunur (95% CI ^a)	-2,1% (-14,97%; 10,84%)	
CI = öryggismörk (e. confidence interval); MRD = sjúkdómur til staðar, en í lágmarki (e. minimal residual disease)		
^a Óskilyrt nákvæm öryggismörk samkvæmt Chan og Zhang		
^b Óskilyrt nákvæmt próf á jafngildi (e. non-inferiority) m.t.t. tvíliðumismunar samkvæmt takmörkuðu mati á hámarkslíkum		
^c Skilgreiningin á svörun hjá sjúklingum var að asparagínagildi í heila- og mænuvökva á 33. degi rannsóknarinnar væru undir lægri mörkum magngreiningar.		

Meðan á upphafsmeðferð stóð sáust dæmigerðar aukaverkanir asparagínasa svo sem hækkuð gildi lifrarensíma/bilirúbíns (\geq CTCAE af gráðu III: 44,3% samanborið við 39,6%), blæðing eða blóðsegarek (\geq CTCAE af gráðu II: 2,1% samanborið við 4,0%) og eiturverkanir á taugakerfi (\geq CTCAE af gráðu III: 4,1% samanborið við 5,9%) og var tíðnin sambærileg í báðum hópnum (Spectrila samanborið við viðmiðunarlyf).

Rannsókn hjá ungbörnum með brátt eitilfrumuhvítblæði í fyrsta sinn (de novo)

Í klínískri rannsókn án samanburðarhóps (rannsókn MC-ASP.6/INF), fengu 12 ungbörn (miðgildi aldurs [aldursbil] við fyrstu innrennslisgjöf: 6 mánuðir [0,5–12,2 mánuðir]) með brátt eitilfrumuhvítblæði í fyrsta sinn (*de novo*) meðferð með Spectrila samkvæmt INTERFANT-06 rannsóknarætluninni. Sjúklingarnir fengu 10.000 ein./m² skammt af asparagínasa, sem var aðlagður að aldri sjúklingsins á þeim tíma sem lyfið var gefið (< 6 mánaða: 6.700 ein./m²; 6–12 mánaða: 7.500 ein./m²; > 12 mánaða: 10.000 ein./m²) á 15., 18., 22., 25., 29. og 33. degi upphafsmeðferðar. Asparagínþurrð í sermi var fullkomin hjá 11 af 12 sjúklingum (92%). Allir 12 sjúklingarnir (100%) voru í fullkomnu sjúkdómshléi eftir upphafsmeðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur Spectrila voru ákvarðaðar hjá 7 fullorðnum sjúklingum eftir gjöf 5.000 ein./m² með innrennsli í bláæð.

Frásög

Asparagínasi frásogast ekki frá meltingarveginum og því verður að gefa Spectrila í bláæð.

Dreifing

Asparagínasi dreifist aðallega um innanæðarymið. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{dss}) var að meðaltali (staðalfrávik) 2,47 l (0,45 l).

Asparagínasi virðist ekki fara yfir heila-blóðþröskuld í mælanlegu magni.

Miðgildi (bil) hámarksþéttni í sermi af virkni asparagínasa var 2.324 ein./l (1.625–4.819 ein./l).

Hámarksþéttni (C_{max}) virkni asparagínasa í sermi náðist með um það bil 2 klukkustunda seinkun eftir að innrennslisgjöf var lokið.

Eftir endurtekna gjafir 5.000 ein./m² af asparagínasa þriðja hvern dag, var lágildi asparagínasavirkni í sermi á bilinu 108 til 510 ein./l.

Umbrot

Efnaskipti asparagínasa eru ekki þekkt en eru talin verða með niðurbroti innan netþekjkerfisins og fyrir tilstilli próteasa í sermi.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími (helmingunartími brotthvarfs) asparagínasavirkni í sermi var að meðaltali \pm staðalfrávik 25,8 \pm 9,9 klst., á bilinu 14,2 til 44,2 klst.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í klínískum rannsóknum á asparagínasa voru lággildi asparagínasavirkni í sermi hærrí en 100 ein./l hjá meirihluta sjúklinga sem hafði nánast alltaf fylgni við fullkomna asparagínþurrð í sermi og heila- og mænuvökva. Jafnvel þeir fáu sjúklingar sem voru með lággildi asparagínasavirkni í sermi 10–100 ein./l höfðu venjulega fullkomna asparagínþurrð í sermi og heila- og mænuvökva.

Börn

Lyfjahvarfabreytur eftir gjöf 5.000 ein./m² af Spectrila voru ákvarðaðar hjá 14 börnum/unglingum (á aldrinum 2–14 ára) með brátt eitilfrumuhvítblæði í fyrsta sinn (*de novo*) (rannsókn MC-ASP.4/ALL). Niðurstöður eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Lyfjahvarfabreytur fyrir Spectrila hjá 14 börnum/unglingum

Breyta	Miðgildi (bil)
Flatarmál undir blóðþéttiferlinum (AUC _{0-72 klst.})	60.165 (38.627–80.764) ein.*klst./l
Hámarksþéttni í sermi (C _{max})	3.527 (2.231–4.526) ein./l
Tími að C _{max}	0 (0–2) klst.
Helmingunartími	17,33 (12,54–22,91) klst.
Heildarúthreinsun	0,053 (0,043–0,178) l/klst.
Dreifingarrúmmál	0,948 (0,691–2,770) l

Miðgildi lággilda asparagínasavirkni í sermi sem voru mæld hjá 81 barni/unglingi með *de novo* brátt eitilfrumuhvítblæði, þremur dögum eftir innrennslisgjöf asparagínasa (rétt áður en gefa átti næsta skammt) meðan á upphafsmeðferð stóð voru á bilinu 168 til 184 ein./l (rannsókn MC-ASP.5/ALL).

Lággildi virkni í sermi voru mæld hjá 12 ungbörnum (á aldrinum frá fæðingu til 1 árs) með *de novo* brátt eitilfrumuhvítblæði (rannsókn MC-ASP.6/INF). Miðgildi (bil) lággildis asparagínasavirkni í sermi var 209 (42–330) ein./l á 18. degi, 130 (6–424) ein./l á 25. degi og 32 (1–129) ein./l á 33. degi. Lægra miðgildi virkninnar á 33. degi samanborið við fyrri mælingarnar tvær skýrist að hluta af því að síðasta sermissýnið var tekið 4 dögum eftir síðustu inndælingu asparagínasa í stað þriggja daga eins og í hin skiptin.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og á lyfjafræðilegu öryggi hjá rottum sýndu ekki neina sérstaka hættu fyrir menn að undanskildum lítilsháttar en marktækum áhrifum til aukins saltútskilnaðar af skömmtum sem voru minni en ráðlagður skammtur hjá öllum sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði/eitlakraðamein. Að auki voru pH-gildi þvags og hlutfallsleg þyngd nýrna aukin við útsetningu sem talin var það mikið meiri en hámarksútsetning hjá mönnum að það skipti ekki miklu máli fyrir klíníska notkun.

Niðurstöður birtra gagna um asparagínasa sýna að stökkbreytingarvaldandi, litningasundrandi og krabbameinsvaldandi áhrif eru hverfandi.

Asparagínasi olli aukinni tíðni vanskapana (þ.m.t. á miðtaugakerfi, hjarta og beinagrind) og fósturláta af skömmtum sem eru svipaðir eða stærri en þeir sem lagðir eru til fyrir klíníska notkun (miðað við ein./m²) hjá nokkrum tegundum þ.m.t. mús, rottum og/eða kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

4 ár.

Blönduð og þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 2 sólarhringa við 2 °C–8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun og meðan á notkun stendur á ábyrgð notandans og ættu venjulega ekki að fara yfir 24 klst. og 2 °C – 8 °C, nema blöndun/þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C–8 °C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust 20 ml hettuglas úr gleri (gler af gerð I) lokað með bútýlgúmmítappa, álinnsigli og plastloki sem smellt er af og inniheldur 10.000 ein. af asparagínasa.

Hver pakkning inniheldur annaðhvort 1 eða 5 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Til að leysa duftið upp er 3,7 ml af vatni fyrir stungulyf sprautað varlega innan á hlið hettuglassins með sprautu fyrir stungulyf (ekki má sprauta beint á eða inn í duftið). Innihaldið er leyst upp með því að hvirfla hettuglasinu hægt (forðast skal froðumyndun vegna hristings). Þynnt lausn getur verið örllítið ópallýsandi.

Útreiknað magn af asparagínasa er ennfremur þynnt í 50 til 250 ml af natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir innrennslislyf.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

Sími: +49 4103 8006-0

Bréfasími: +49 4103 8006-100

Netfang: contact@medac.de

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. janúar 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Spectrila 10.000 ein. stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
asparagínasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með dufti inniheldur 10.000 ein. af asparagínasa.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 2.500 ein. af asparagínasa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: súkrósi.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas
5 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir frekari þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika við notkun í 2 sólarhringa við 2°C–8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1072/001 (1 hettuglas)
EU/1/15/1072/002 (5 hettuglös)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Spectrila 10.000 ein. stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

asparagínasi

EINGÖNGU til notkunar í bláæð.

Til notkunar í bláæð eftir frekari þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

6. ANNAÐ

Geymið í kæli.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Spectrila 10.000 ein. stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn asparagínasi

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Spectrila og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Spectrila
3. Hvernig nota á Spectrila
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Spectrila
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Spectrila og við hverju það er notað

Spectrila inniheldur asparagínasa, sem er ensím sem hefur áhrif á náttúruleg efni sem eru nauðsynleg fyrir vöxt krabbameinsfrumna. Allar frumur þurfa amínósýru sem nefnist asparagín til þess að lifa. Eðlilegar frumur geta myndað asparagín sjálfar, en sumar krabbameinsfrumur geta það ekki. Asparagínasi minnkar magn asparagíns í krabbameinsfrumum í blóði og stöðvar vöxt krabbameinsins.

Spectrila er notað til meðferðar fyrir fullorðna og börn með brátt eitilfrumuhvítblæði sem er tegund af krabbameini í blóði. Spectrila er notað sem þáttur í samsettri meðferð.

2. Áður en byrjað er að nota Spectrila

Ekki má nota Spectrila

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir asparagínasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú ert með eða hefur verið með bólgu í brisi (brísbólgu),
- ef þú ert með verulegar truflanir á lifrarstarfsemi,
- ef þú ert með blóðstorkusjúkdóm (svo sem dreyrasýki).
- ef þú varst með verulega blæðingu eða verulega blóðstorknun (segamyndun) við fyrri meðferð með asparagínasa.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Spectrila er notað.

Eftirfarandi lífshættulegt ástand getur skapast meðan á meðferð með Spectrila stendur:

- veruleg bólga í brisi (bráð brísbólga),
- truflanir á lifrarstarfsemi,
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli,
- blóðstorku truflanir (blæðing eða myndun blóðsega),
- hár blóðsykur.

Læknirinn mun láta gera blóðrannsóknir áður en meðferð með Spectrila hefst og meðan á henni stendur.

Ef veruleg skerðing verður á lifrarstarfsemi verður að gera hlé á meðferð með Spectrila án tafar.

Ef ofnæmisviðbrögð koma fyrir verður að hætta innrennslisgjöf Spectrila í bláæð samstundis. Þér verða ef til vill gefin lyf gegn ofnæmi og ef nauðsynlegt reynist, lyf sem auka stöðugleika blóðrásarinnar. Í flestum tilvikum er hægt að halda meðferðinni áfram með því að skipta yfir á önnur lyf sem innihalda aðrar gerðir af asparagínasa.

Blóðstorkutruflanir gætu orðið til þess að þú þurfir að fá ferskt plasma eða ákveðna tegund af próteini (andtrombín III) til þess að draga úr hættunni á blæðingu eða myndun blóðtappa (blóðsegamyndun).

Meðhöndla gæti þurft háan blóðsýkur með vökvum til gjafar í bláæð og/eða insúlíni.

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (sem einkennist af höfuðverk, ringlun, krömpum og sjóntapi) getur þurft að meðhöndla með blóðþrýstingslækkandi lyfjum og ef um krampa er að ræða, flogaveikimeðferð.

Notkun annarra lyfja samhliða Spectrila

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er mikilvægt vegna þess að Spectrila getur aukið aukaverkanir annarra lyfja vegna áhrifa sinna á lifrina sem hefur mikilvægu hlutverki að gegna við að fjarlægja lyf úr líkamanum.

Auk þess er sérstaklega mikilvægt að láta lækninn vita ef þú ert einnig að nota einhver af eftirfarandi lyfjum:

- Vincristín (notað til meðferðar við ákveðnum tegundum krabbameins) vegna þess að samtímis notkun vincristíns og asparagínasa getur aukið hættuna á ákveðnum aukaverkunum. Til þess að forðast það er vincristín venjulega gefið 3 - 24 klst. á undan asparagínasa.
- Sykurstera (bólguveigandi lyf sem draga úr virkni ónæmiskerfisins) vegna þess að samtímis notkun sykurstera og asparagínasa getur aukið myndun blóðtappa (blóðsegamyndun).
- Lyf sem draga úr hæfni blóðsins til að storkna, svo sem segavarnarlyf (t.d. warfarín og heparín), dípýrídamól, acetylsalicýlsýra eða lyf til meðferðar við verkjum og bólgu, þar sem notkun þessara lyfja samhliða asparagínasa getur aukið hættuna á blæðingum.
- Lyf sem umbrotta í lifur (t.d. parasetamól, acetylsalicýlsýra, tetracyklín) vegna þess að hættan á aukaverkunum getur aukist.
- Asparagínasi getur haft áhrif á verkun metótrexats eða cýtarabíns (sem notuð eru til meðferðar við ákveðnum tegundum krabbameins):
 - ef asparagínasi er gefinn á eftir þessum lyfjum geta áhrif þeirra aukist.
 - ef asparagínasi er gefinn á undan þessum lyfjum geta áhrif þeirra minnkað.
- Lyf sem geta haft neikvæð áhrif á lifrarstarfsemi (t.d. parasetamól, acetylsalicýlsýra, tetracyklín) vegna þess að þessi neikvæðu áhrif gætu versnað við samhliða gjöf asparagínasa.
- Lyf sem geta bælt starfsemi í beinmerg (t.d. cýklófosfamíð, doxórubicín, metótrexat) vegna þess að slík áhrif geta aukist við samhliða notkun asparagínasa. Þú gætir orðið næmari fyrir sýkingum.
- Önnur krabbameinslyf vegna þess að þau geta stuðlað að losun of mikillar þvagsýru þegar æxlisfrumur eyðast af völdum asparagínasa.

Bólusetningar

Samhliða bólusetning með lifandi bóluefnum getur aukið hættuna á alvarlegri sýkingu. Þess vegna ættir þú ekki að fá bólusetningu með lifandi bóluefnum fyrr en í fyrsta lagi 3 mánuðum eftir að meðferð með Spectrila lýkur.

Meðganga og brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun asparagínasa á meðgöngu. Ekki má nota Spectrila á meðgöngu nema meðferð með asparagínasa sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Ekki er þekkt hvort asparagínasi er til staðar í brjóstmjólk. Spectrila má því hvorki nota meðan á brjóstagjöf stendur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kynþroska verður þú að nota getnaðarvarnir eða vera án kynlífs meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Vegna þess að ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun milli innihaldsefna í getnaðarvarnartöflum til inntöku og asparagínasa eru getnaðarvarnartöflur ekki taldar nægilega öruggar. Konur á barneignaraldri verða að nota aðra getnaðarvörn en getnaðarvarnartöflur.

Akstur og notkun véla

Ekki aka eða nota vélar á meðan þú tekur lyfið vegna þess að það getur valdið syfju, þreytu og ringlun.

3. Hvernig nota á Spectrila

Spectrila er undirbúið og gefið af heilbrigðisstarfsmanni. Læknirinn ákveður skammtinn sem þú færð. Skammturinn fer eftir líkamsyfirborði þínu sem er reiknað út frá hæð og þyngd.

Spectrila er gefið í bláæð. Það er venjulega gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Tímalengd meðferðar fer eftir nákvæmri meðferðaráætlun fyrir krabbameinslyfjameðferðina sem notuð er við sjúkdómnum.

Notkun hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur af Spectrila fyrir fullorðna er 5.000 ein./m² líkamsyfirborðs, sem gefinn er þriðja hvern sólarhring.

Notkun handa börnum og unglungum

Ráðlagður skammtur hjá börnum og unglungum á aldrinum 1 - 18 ára er 5.000 ein./m² líkamsyfirborðs, sem gefinn er þriðja hvern sólarhring.

Ráðlagður skammtur hjá ungbörnum á aldrinum 0–12 mánaða er eftirfarandi:

- hjá yngri en 6 mánaða: 6.700 ein./m² líkamsyfirborðs
- hjá 6 – 12 mánaða: 7.500 ein./m² líkamsyfirborðs.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú telur að þú hafir fengið of mikið af Spectrila, láttu þá lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita af því eins fljótt og hægt er.

Til þessa er ekki vitað um tilvik ofskömmtunar asparagínasa sem leiddi til einkenna um ofskömmtun. Ef nauðsynlegt er mun læknirinn veita meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu samband við lækninn án tafar og hættu að nota Spectrila ef um er að ræða eitthvað af eftirfarandi:

- bólgu í brisi, sem veldur verulegum verkjum í kvið og baki,
- verulega óeðlileg lifrarstarfsemi (kemur fram í niðurstöðum blóðrannsóknna),
- ofnæmisviðbrögð þ.m.t. alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost), andlitsroða, útbrot, lágan blóðþrýsting, þrota í andliti og koki, ofsakláða, mæði,
- blóðstorkusjúkdóma svo sem blæðingar, blóðstorkusótt eða myndun blóðtappa (blóðsegamyndun),
- háan blóðsykur.

Eftirfarandi er listi yfir allar aðrar aukaverkanir. Aukaverkunum er raðað eftir því hve algengar þær eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði, uppköst, kviðverkur eða þunnar hægðir (niðurgangur)
- vökvasöfnun (bjúgur)
- þreyta
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna þ.m.t. breytingar á próteingildum í blóði, breytingar á blóðfitugildum eða á gildum lifrarentsímá eða mikið magn þvagefnis í blóði.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- væg eða miðlungsmikil fækkun allra blóðfrumna
- ofnæmisviðbrögð þ.m.t. önghljóð við öndun (berkjukrampi) eða öndunarerfiðleikar
- lágur blóðsykur
- minnkuð matarlyst eða þyngdartap
- þunglyndi, ofskynjanir eða ringlun
- taugaóstyrkur (æsingur) eða svefnhöfgi (syfja)
- breytingar á heilalínuriti (ferill yfir rafvirkni í heilanum)
- há gildi amýlasa og lípasa í blóði
- verkir (bakverkir, liðverkir, kviðverkir).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- há gildi þvagsýru í blóði (þvagsýrudreyri)
- há gildi ammóníaks í blóði
- höfuðverkur.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ketónblóðsýring af völdum sykursýki (fylgikvilli vegna skorts á stjórnun á blóðsykri)
- krampar, veruleg skerðing á meðvitund þ.m.t. dá og heilaslag
- Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (ástand sem einkennist af höfuðverk, ringlun, krömpum og sjóntapi)
- bólgga í munnvatnskirtlum (vangakirtlabólga)
- gallstífla (hindrun á gallflæði frá lifur)
- gula
- eyðilegging lifrarfrumna (drep í lifrarfrumum)
- lifrabilun sem getur leitt til dauða.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- minnkuð starfsemi í skjaldkirtli eða kalkkirtlum
- vægur skjálfti (titringur) í fingrum
- sýndarblaðra í brisi (uppsöfnun vökva vegna bráðrar bólgga í brisi).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi upplýsingum)

- sýkingar
- fitulifur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Spectrila

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C–8 °C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blandaða lausnin er stöðug í 2 sólarhringa þegar hún er geymd við 2 °C–8 °C. Ef lyfið er ekki notað strax er notandinn sem blandar lyfið ábyrgur fyrir geymslutíma og geymsluaðstæðum til þess að tryggja að lyfið sé dauðhreinsað. Venjulega skal geymslutími ekki vera lengri en 24 klst. við 2 °C–8 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Spectrila inniheldur

- Virka innihaldsefnið er asparagínasi. Eitt hettuglas með dufti inniheldur 10.000 einingar af asparagínasa. Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausn 2.500 einingar af asparagínasa.
- Hitt innihaldsefnið er súkrósi.

Lýsing á útliti Spectrila og pakkingastærðir

Spectrila er stofn fyrir innrennislisþykkni, lausn.

Duftið er hvítt og fæst í hettuglasi úr glæru gleri með gúmmítappa, álinnsigli og plastloki sem smellt er af.

Spectrila er fáanlegt í pakkingum sem innihalda 1 eða 5 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

Sími: +49-4103-8006-0

Bréfasími: +49-4103-8006-100

Netfang: contact@medac.de

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Spectrila skal eingöngu notað af læknum með reynslu af notkun slíkra meðferðaráætlaða.

Ráðlagðar eftirlitsrannsóknir og varúðarreglur

Áður en meðferð er hafin skal mæla bilirúbín og lifrartransamínasa og framkvæma storkupróf (tromboplastíntíma [PTT], prótrombíníntíma [PT], andtrombín, fíbrínógen og D-tvíliðu).

Eftir gjöf asparagínasa er mælt með nákvæmu eftirliti með bilirúbíni, lifrartransamínösum, glúkósa í blóði/þvagi, storkupáttum (PTT, PT, andtrombín, fíbrínógeni og D-tvíliðu), amýlasa, lípasa, þríglýseríðum og kólesteróli.

Bráð brisbólga

Stöðva skal meðferð með asparagínasa hjá sjúklingum sem fá bráða brisbólgu. Bráð brisbólga hefur komið fyrir hjá innan við 10% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum tilvikum er um blæðandi eða drepmyndandi brisbólgu að ræða. Í einstökum tilvikum hafa dauðsföll átt sér stað. Klínísk einkenni eru m.a. kviðverkir, ógleði, uppköst og lystarleysi. Yfirleitt eru gildi amýlasa og lípasa í sermi hækkuð, en geta þó verið eðlileg hjá sumum sjúklingum vegna skertrar myndunar próteina. Sjúklingar með verulega hækkun þríglýseríða í blóði eru í aukinni hættu á að fá bráða brisbólgu. Ofangreindum sjúklingum má ekki halda áfram að veita meðferð með asparagínasalyfi.

Eiturverkanir á lifur

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verulegri skerðingu á lifrarstarfsemi verið lýst, þ.m.t. gallstíflu, gulu, lifrardrepi og banvænni lifrabilun (sjá kafla 4.8 og 4.5). Hafa skal náðið eftirlit með mæligildum lifrarstarfsemi áður en meðferð með asparagínasa hefst og meðan á henni stendur.

Gera skal hlé á meðferð með asparagínasa ef sjúklingar fá verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (bilirúbín > 3-föld eðlileg efri mörk; transamínasar > 10-föld eðlileg efri mörk), verulega hækkun þríglýseríða í blóði, blóðsykurshækkun eða storkutruflanir (t.d. stökkasega (e. sinus vein thrombosis) eða verulega blæðingu).

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Vegna hættunnar á verulegum bráðaofnæmisviðbrögðum má ekki gefa asparagínasa í einum skammti með inndælingu í bláæð. Ef ofnæmisviðbrögð koma fyrir verður að hætta gjöf asparagínasa samstundis og veita viðeigandi meðferð sem gæti m.a. falist í gjöf andhistamína og barkstera.

Storkutruflanir

Vegna hömlunar á próteinmyndun (minnkaðrar myndunar þátta II, V, VII, VIII, og IX, próteina C og S, og andtrombíns III [AT III]) af völdum asparagínasa, geta storkutruflanir átt sér stað sem geta birst sem segamyndun, blóðstorkusótt (e. disseminated intravascular coagulation [DIC]) eða blæðing. Hættan á segamyndun virðist vera meiri en hættan á blæðingu. Blóðsegum með einkennum hefur einnig verið lýst í tengslum við miðlæga bláæðaleggi. Tíð storkupróf eru mikilvæg áður en meðferð með asparagínasa hefst og meðan á henni stendur. Leita skal eftir sérfræðiráðgjöf í tilvikum þar sem AT III gildi er lækkað.

Of háir blóðsykur

Asparagínasi getur leitt til hækkunar á blóðsykri sem er afleiðing af minnkaðri insúlínmyndun. Auk þess getur hann dregið úr insúlínseytingu frá β-frumum í brisi og skert starfsemi insúlínviðtaka. Þetta heilkenni takmarkast yfirleitt af sjálfu sér. Hins vegar getur það í mjög sjaldgæfum tilvikum leitt til ketónblóðsyningar af völdum sykursýki. Samhliða meðferð með barksterum stuðlar að þessum áhrifum. Hafa skal reglulegt eftirlit með glúkósapéttni í sermi og þvagi og veita meðhöndlun eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til.

Æxlisheimjandi lyf

Asparagínasa-örvuð æxlisfrumueyðing getur valdið losun mikils magns af þvagsýru sem getur leitt til þvagsýrudreyra. Samtímis gjöf annarra æxlisheimjandi lyfja stuðlar að þessum áhrifum. Kröftug lútun þvags og notkun allópúrinóls getur komið í veg fyrir úrat nýrnakvilla.

Sykursterar

Hjá börnum með arfgengan áhættuþátt fyrir segamyndun (stökkbreytingar á þætti V G1691A, G20210A-frábrigði prótrombíns, T677T-arfgerð metýlentetrahydýrófólat redúktasa [MTHFR], aukið lípóprótein A, eða hómócysteinhækkun í blóði) er aukin hættu á segamyndun meðan á upphafsmeðferð með asparagínasa og prednisóni stendur.

Getnaðarvarnir

Nota verður öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð með asparagínasa er hætt. Vegna þess að ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun milli innihaldsefna í getnaðarvarnartöflum til inntöku og asparagínasa eru getnaðarvarnartöflur ekki taldar nægilega öruggar við þessar klínísku aðstæður.

Sjúklingar sem eru með Philadelphia litning

Verkun og öryggi notkunar Spectrila hjá sjúklingum sem eru með Philadelphia litning hefur ekki verið staðfest.

Asparagínasavirkni

Mæla má virkni asparagínasa í sermi eða plasma til þess að útiloka hraðara brotthvarf asparagínasavirkni. Ákjósanlegast er að mæla gildin þremur dögum eftir að asparagínasi var gefinn síðast, þ.e. venjulega rétt fyrir næsta skammt af asparagínasa. Lágum gildum asparagínasavirkni fylgir oft myndun mótefna gegn asparagínasa. Í slíkum tilvikum ætti að íhuga að skipta yfir á annað asparagínasalyf. Fyrst skal leita sérfræðilíts.

Blóðalbúmínlækkun

Vegna skertrar próteinmyndunar er mjög algengt að þéttni próteina (sérstaklega albúmíns) í sermi lækki hjá sjúklingum sem fá meðferð með asparagínasa. Þar sem prótein í sermi eru mikilvæg fyrir bindingu og flutning sumra virkra efna skal hafa reglulegt eftirlit með þéttni próteina í sermi.

Blóðammóníakhækkun

Mæla skal ammóníakþéttni í plasma hjá öllum sjúklingum sem eru með óútskýrð einkenni frá taugakerfi eða mikil uppköst í langan tíma. Ef um blóðammóníakhækkun með verulegum klínískum einkennum er að ræða skal hefja meðferð (t.d. takmörkun á neyslu próteina og blóðskilun) og lyfjagjöf sem dregur hratt úr ammóníakþéttni í plasma, snúa niðurbrotsástandi við og auka brotthvarf köfnunarefnisúrgangs sem og leita sérfræðilíts.

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (e. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [RPLS]) getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir meðan á meðferð stendur með hvaða asparagínasa sem er. Þetta heilkenni greinist með segulóm skoðun og einkennist af vefjaskemmd/bjúgi sem gengur til baka (á allt frá nokkrum dögum til nokkurra mánaða), aðallega í aftari hluta heilans. Einkenni heilkennis afturkræfs aftari heilahvítukvilla eru m.a. hár blóðþrýstingur, krampar, höfuðverkir, breytingar á andlegu ástandi og skert sjónskerpa (aðallega barkarblinda (e. cortical blindness) eða einsmynda helftarblinda (e. homonymous hemianopsia)). Ekki er ljóst hvort heilkenni afturkræfs aftari heilahvítukvilla orsakast af asparagínasa, samhliða meðferð, eða undirliggjandi sjúkdómum.

Meðferð við heilkenni afturkræfs aftari heilahvítukvilla er meðferð við einkennum, þ.m.t. meðferð við hugsanlegum krömpum. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með eða minnka skammta af ónæmisbælandi lyfjum sem gefin hafa verið samhliða. Leita skal sérfræðilíts.

Meðhöndlun

Til að leysa duftið upp er 3,7 ml af vatni fyrir stungulyf **sprautað varlega innan á hlið hettuglassins** með sprautu fyrir stungulyf (ekki má sprauta beint á eða inn í duftið). Innihaldið er leyst upp með því

að hvirfla hettuglasinu rólega (forðast skal að valda froðumyndun með hristingi). Tilbúin lausn getur verið örlítið ópallýsandi.

Útreiknað magn af asparagínasa er ennfremur þynnt í 50 til 250 ml af natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir innrennslislyf, lausn.

Lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar í bláæð. Hægt er að þynna sólarhringsskammtinn af asparagínasa sem hver og einn sjúklingur þarf með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) í endanlegt rúmmál 50–250 ml af innrennslislyfi, lausn.

Tímalengd innrennslisgjafar

Gefa skal þynntu lausnina af asparagínasa með innrennslisgjöf á 0,5 til 2 klst. Asparagínasa má ekki gefa í einum skammti með hraðri inndælingu í bláæð (e. bolus).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.