

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spectrila 10,000 U trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab fih 10,000 unità ta' asparaginase*.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' soluzzjoni jkun fih 2,500 unità ta' asparaginase.

Unità waħda (U) hi definita bħala l-kwantità ta' enzima meħtieġa biex tillibera μmol wiehed ta' ammonia kull minuta f'pH 7.3 u temperatura ta' 37°C.

*Prodott f'ċelluli ta' *Escherichia coli* minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Spectrila hu indikat bħala komponent ta' terapija kombinata antineoplastika għall-kura ta' lewkimja limfoblastika akuta (ALL) f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa 18-il sena u adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Spectrila għandu jiġi preskritt u jingħata minn tobba u staff fil-qasam mediku b'esperjenza fl-użu ta' prodotti antineoplastiċi. Għandu jingħata biss f'ambitu ta' sptar fejn tagħmir adattat ta' risuxitazzjoni jkun disponibbli.

Pożoloġija

Spectrila normalment jintuża bħala parti minn protokoll ta' kimoterapija kombinata ma' sustanzi antineoplastiċi oħrajn (ara ukoll sezzjoni 4.5).

Adulti u tfal akbar minn sena

Id-doża ġol-vini rakkomandata ta' asparaginase hi ta' 5,000 unitajiet għal kull metru kwadru (U/m^2) ta' erja ta' superfiċje tal-ġisem (BSA) mogħtija kull tielet jum.

Il-kura tista' tiġi mmonitorjata skont il-livell minimu tal-attività ta' asparaginase fis-serum imkejjejt tlett ijiem wara l-ġħoti ta' Spectrila. Jekk il-valuri tal-attività ta' asparaginase ma jilhqx il-livelli fil-mira, wiehed jista' jikkunsidra li jaqleb għal preparazzjoni differenti ta' asparaginase (ara sezzjoni 4.4).

Dejta dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Spectrila fil-adulti huma limitati.

Dejta dwar l-effikaċja u s-sigurtà fil-fażijiet ta' kura wara l-induzzjoni huma limitati hafna.

Tfal li għandhom bejn 0 – 12-il xahar

Ibbażat fuq *data* limitata, id-doża rakkomandata fit-trabi hi kif ġej:

- età ta' inqas minn 6 xhur: 6,700 U/m² BSA,
- età ta' 6 – 12-il xahar: 7,500 U/m² BSA.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-fwied. Madankollu, Spectrila m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Anzjani

Dejta limitata hi disponnibbli għall-kura f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena hi limitata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Spectrila hu għall-ghoti permezz ta' infużjoni ġol-vini biss.

L-ammont ta' kuljum ta' Spectrila meħtieġ għal kull pazjent jista' jiġi dilwit f'volum finali ta' 50-250 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni. Is-soluzzjoni dilwita ta' asparaginase tista' tingħata permezz ta' infużjoni fuq perjodu ta' nofs siegħa sa saġhtejn.

Asparaginase m'għandux jingħata bhala doża bolus.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, kwalunkwe preparazzjoni nattiva (mhux pegilata) ta' E. coli-asparaginase jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pankreatite.
- Indeboliment sever tal-fwied (bilirubina > 3 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal [ULN]; transaminases > 10 darbiet tal-ULN).
- Koagulopatija magħrufa li kienet teżisti minn qabel (eż. emofilija).
- Storja medika ta' pankreatite, emorraġija serja jew trombozi serja b'terapija b'asparaginase fil-passat

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Informazzjoni ġenerali u monitoraġġ

Is-sitwazzjonijiet ta' theddida għall-hajja li ġejjin jistgħu jinholqu matul il-kura b'asparaginase fil-pazjenti tal-etajiet kollha:

- pankreatite akuta,
- epatotossicità,
- anafilassi,
- disturbi fil-koagulazzjoni li jinkludu trombozi sintomatika relatata mal-użu ta' kateters venuzi ċentrali,
- kundizzjonijiet iperglicemiċi.

Qabel tinbeda t-terapija, il-parametri tal-bilirubina, transaminases tal-fwied u tal-koagulazzjoni (eż. hin parzjali ta' thromboplastin [PTT], hin ta' prothrombin [PT], antithrombin III u fibrinogen) għandhom jiġu stabbiliti.

Wara l-ghoti ta' kwalunkwe asparaginase, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tal-bilirubina, transaminases tal-fwied, glucose fid-demm/awrina, u tal-koagulazzjoni (eż. PTT, PT, antithrombin III u fibrinogen u D-dimer), amylase, lipase, triglycerides u tal-kolesterol.

Pankreatite akuta

Il-kura b'asparaginase għandha titwaqqaf f' pazjenti li jkunu qed jiżviluppaw pankreatite akuta. Pankreatite akuta żviluppat f' inqas minn 10% tal-pazjenti. F'każijiet rari, issehh pankreatite emorraġika jew nekrotizzanti. Kien hemm rapporti iżolati ta' riżultati fatali. Is-sintomi kliniċi jinkludu wġiġh addominali, dardir, rimettar u anoreksja. Il-livelli ta' amylase u lipase fis-serum normalment ikunu għoljin, għalkemm f' xi pazjenti jistgħu jkunu normali minhabba indeboliment fis-sintesi tal-proteini. Pazjenti b'ipertrigliceridemija severa huma f' riskju miżjud li jiżviluppaw pankreatite akuta. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jibqgħu jiġu kkurati bi kwalunkwe preparazzjoni ta' asparaginase (ara wkoll sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Epatotossicità

F'każijiet rari, ġie deskritt indeboliment sever tal-fwied, li jinkludi kolestasi, icterus, nekrozi tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied b'riżultat fatali (ara sezzjonijiet 4.8 u 4.5). Il-parametri tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib qabel u matul il-kura b'asparaginase.

Il-kura b'asparaginase għandha tiġi interrotta jekk il-pazjenti jiżviluppaw indeboliment sever tal-fwied (bilirubina ta' > 3 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal [ULN]; transaminases ta' > 10 darbiet tal-ULN), ipertrigliceridemija severa, iperglicemija jew disturb tal-koagulazzjoni (eż. trombozi tal-vini tas-sinus, emorraġija severa).

Allerġija u anafilassi

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet anafilattiċi severi, asparaginase m'għandux jingħata bhala injezzjoni bolus ġol-vini.

Test intrakutaneju fil-passat jew doża żgħira ta' test ġol-vini jistgħu jintużaw. Iż-żewġ proċeduri, madankollu, ma jippermettux tbassir preċiż dwar liema pazjenti jkun se jkollhom reazzjoni allergika. Jekk isehhu sintomi allergiċi, l-ghoti ta' asparaginase irid jitwaqqaf immedjatament u tingħata kura adattata, li tista' tinkludi antiistamini u kortikosteroidi.

Disturbi tal-koagulazzjoni

Minhabba l-inibizzjoni tas-sintesi tal-proteina (tnaqis fis-sintesi ta' fatturi II, V, VII, VIII, u IX, proteini C u S, antithrombin III [AT III]) ikkawżat minn asparaginase, disturbi tal-koagulazzjoni jistgħu jsehhu li jistgħu jidheru bhala trombozi, koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC), jew emorraġija. Ir-riskju ta' trombozi jidher li hu oġhla mir-riskju ta' emorraġija. Trombożijiet sintomatiċi relatati mal-użu ta' kateters venuzi ċentrali ġew deskritti wkoll.

Madwar nofs l-avvenimenti trombotiċi huma lokalizzati fil-vini ċerebrali. Trombozi tal-vini tas-sinus tista' ssehh. Aċċessjonijiet iskemiċi huma rari.

Inibituri tal-koagulazzjoni fiżjoloġika akkwistati jew ġenetikament imnaqsa (proteina C, proteina S, antithrombin) huma wkoll deskritti fir-rigward ta' kumplikazzjonijiet vaskulari.

Evalwazzjoni frekwenti tal-parametri tal-koagulazzjoni hi importanti qabel u waqt il-kura b'asparaginase. Ghandu jinkiseb parir espert f'kazijiet fejn ikun hemm tnaqqis ta' AT III.

Kundizzjonijiet iperglicemici

Asparaginase jista' jindući iperglicemija bhala konsegwenza ta' tnaqqis fil-produzzjoni tal-insulina. Barra minn hekk, jista' jnaqqas it-tnixxija tal-insulina minn ċelluli β pankreatici u jindebbolixxi l-funzjoni tar-riċetturi tal-insulina. Is-sindrome ġeneralment jillimita lili nnifsu. Madankollu, f'kazijiet rari jista' jirriżulta f'ketoacidozi dijabetika. Il-kura fl-istess hin ma' kortikosteroidi tikkontribwixxi għal dan l-effett. Livelli ta' glucose fis-serum u fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari u mmanigġjati kif klinikament indikat.

Medicini antineoplastici

Il-qerda taċ-ċelluli tat-tumur indotta minn asparaginase, tista' terhi ammonti kbar ta' uric acid, li tirriżulta f'iperuricemija. L-għoti flimkien ta' prodotti medicinali antineoplastici oħrajn jikkontribwixxi għal dan l-effett. Alkalinizzazzjoni aggressiva tal-awrina u l-użu ta' allopurinol jistgħu jipprevjenu nefropatija urate.

Glukokortikoidi

Riskju oġhla ta' trombozi matul it-terapija ta' induzzjoni b'asparaginase u prednisone ġie osservat fi tfal b'fattur ta' riskju protrombotiku ġenetiku (mutazzjonijiet f'G1691A ta' fattur V, varjazzjoni ta' G20210A ta' prothrombin, ġenotip T677T ta' methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR], zieda f'lipoproteina A, iperomoċisteinemia).

Kontraċettivi

Kontraċezzjoni effettiva trid tintuża waqt il-kura u għal mill-inqas 3 xhur wara t-twaqqif ta' asparaginase. Billi interazzjoni indiretta bejn il-komponenti tal-kontraċezzjoni orali u asparaginase ma tistax tiġi eskluża, il-kontraċettivi orali mhumiex ikkunsidrati li huma siguri biżżejjed f'sitwazzjoni klinika bħal din (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti bi kromożomi Philadelphia pożittivi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Spectrila ma ġewx determinati f'pazjenti bi kromożomi Philadelphia pożittivi.

Eżamijiet ta' kontroll rakkomandati għall-pazjenti tal-etajiet kollha

Attività ta' asparaginase

Il-kejl tal-livell ta' attività ta' asparaginase fis-serum jew fil-plażma jista' jsir sabiex jeskludi t-tnaqqis aċċellerat tal-attività ta' asparaginase. Preferibbilment, il-livelli għandhom jitkejlu tliet ijiem wara l-aħħar għoti ta' asparaginase, i.e. normalment dritt qabel ma tingħata d-doża li jmiss ta' asparaginase. Livelli ta' attività baxxa ta' asparaginase ikunu akkumpanjati ta' spiss mid-dehra ta' antikorpi anti-asparaginase. F'kazijiet bħal dawn, wiehed għandu jikkunsidra li jaqleb għal preparazzjoni differenti ta' asparaginase. L-ewwel, għandu jinkiseb parir ta' espert.

Ipoalbuminemia

B'riżultat tal-indeboliment tas-sintesi tal-proteini, il-livell ta' proteini fis-serum (speċjalment albumina), jonqos b'mod komuni ħafna f'pazjenti kkurati b'asparaginase. Billi l-proteina fis-serum hi importanti għat-twaħħil u l-funzjoni tat-trasport ta' xi sustanzi attivi, il-livell tal-proteina fis-serum għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari.

Iperammonemia

Il-livelli ta' ammonia fil-plażma għandhom jiġu stabbiliti fil-pazjenti kollha li jkollhom sintomi newroloġiċi inspjegabbli jew rimettar sever u fit-tul. F'każ ta' iperammonemija b'sintomi kliniċi severi, miżuri terapewtiċi u farmakoloġiċi li jnaqqsu b'mod mgħaġġel il-livelli tal-ammonia fil-plażma (pereżempju, restrizzjoni tal-proteina u emodijalisi), it-treġġiġh lura tal-istati kataboliċi u zieda fit-tneħħija tal-iskart tan-nitrogen għandhom jinbdew u għandu jinkiseb parir professjonali.

Sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli

Is-sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS) jista' jsehh b'mod rari matul il-kura bi kwalunkwe asparaginase (ara sezzjoni 4.8). Dan is-sindrome jiġi kkaratterizzat fil-magnetic resonance imaging (MRI) minn leżjonijiet/edema reversibbli (minn ftitjiem sa xhur), l-aktar fir-reġjun ta' wara tal-moħħ. Sintomi ta' RPLS essenzjalment jinkludu pressjoni għolja tad-demem, aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, tibdil fl-istat mentali u indeboliment akut tal-vista (l-aktar, għama kortikali jew emjanopsija omonima). Mhuwiex ċar jekk l-RPLS jiġix ikkawżat minn asparaginase, kura fl-istess hin jew mill-mard sottostanti.

RPLS jiġi kkurat b'mod sintomatiku li jinkludu miżuri għall-kura ta' kwalunkwe aċċessjonijiet. It-twaqqif jew it-tnaqqis fid-doża ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi mogħtija fl-istess hin jista' jkun meħtieġ. Għandu jinkiseb parir ta' espert.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ġenerali

Asparaginase jista' jzid it-tossicità ta' prodotti mediċinali ohrajn permezz tal-effett tiegħu fuq il-funzjoni tal-fwied, eż. zieda fl-epatotossicità bi prodotti mediċinali potenzjalment epatotossiċi, zieda fit-tossicità ta' prodotti mediċinali metabolizzati mill-fwied jew marbuta ma' proteini tal-plażma u farmakokinetika u farmakodinamika mibdulini ta' prodotti mediċinali marbuta ma' proteini tal-plażma. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali ohrajn metabolizzati mill-fwied.

Il-parametri tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati meta prodotti mediċinali potenzjalment epatotossiċi jingħataw fl-istess hin ma' asparaginase (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

Mediċini majelosoppressivi

Matul il-kura b'korsijiet li jkun fihom asparaginase, majelosoppressjoni, li potenzjalment taffettwa it-tliet għeruq kollha ta' ċelluli majelojdi (eritroċiti, lewkoċiti, tromboċiti), u infezzjonijiet jistgħu jseħħu. Kura fl-istess hin bi prodotti mediċinali majelosoppressivi u dawk magħrufa li jikkawżaw infezzjonijiet, huma fatturi ewlenin li jikkontribwixxu, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' majelosoppressjoni u infezzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Vincristine

It-tossicità ta' vincristine tista' tkun addittiva ma' dik ta' asparaginase jekk iż-żewġ mediċini jingħataw flimkien. Għalhekk, vincristine għandu jingħata minn 3 sa 24 siegħa qabel l-ġhoti ta' asparaginase sabiex tiġi mminimizzata t-tossicità.

Glukokortikoidi u/jew antikoagulanti

L-użu fl-istess hin ta' glukokortikoidi u/jew antikoagulanti ma' asparaginase jista' jzid ir-riskju ta' tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni (sezzjoni 4.4).

Dan jista' jipprovmovi tendenza għal emorragija (antikoagulanti) jew trombozi (glukokortikoidi). Għalhekk, il-kawtela hi meħtieġa meta antikoagulanti (eż. coumarin, eparina, dipiridamole, acetylsalicylic acid jew prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi) jew glukokortikoidi jingħataw fl-istess hin.

Methotrexate (MTX)

Intwera li l-inibizzjoni tas-sintesi tal-proteina li hi sekondarja għat-tnaqqis ta' asparagine indott minn asparaginase, tnaqqas l-effett ċitotossiku ta' MTX, li jeħtieġ ir-replikazzjoni taċ-ċelluli għall-attività antineoplastika tiegħu. Dan l-antagoniżmu jiġi osservat jekk asparaginase jingħata qabel jew fl-istess hin ma' methotrexate. Bil-kontra ta' dan, l-effetti kontra t-tumur ta' methotrexate jissahħu meta asparaginase jingħata 24 siegħa wara l-kura b' methotrexate. Intwera li dan il-kors inaqas l-effetti gastrointestinali u ematoloġiċi ta' methotrexate.

Cytarabine

Dejta tal-laboratorju *in vitro* u *in vivo* tindika li l-effikaċja ta' doża għolja ta' cytarabine titnaqqas mill-għoti ta' qabel ta' asparaginase. Madankollu, meta asparaginase ingħata wara cytarabine, ġie osservat effett sinergistiku. Dan l-effett kien l-iktar prominenti b'intervall ta' kura ta' madwar 120 siegħa.

Tilqim

It-tilqim fl-istess hin b'tilqim ħaj, jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni serja. Għalhekk, immunizzazzjoni b'tilqim ħaj għandha ssir mhux iktar kmieni minn 3 xhur wara t-tlestija tal-kors ta' kura antilewkemika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi u jevitaw li jgħorġu tqal waqt it-trattament b'kimoterapija li jkun fiha asparaginase. Billi interazzjoni indiretta bejn il-komponenti tal-kontraċezzjoni orali u asparaginase ma tistax tiġi eskluża, il-kontraċettivi orali mhumiex ikkunsidrati li huma siguri biżżejjed f'sitwazzjoni klinika bħal din. Metodu ieħor li mhuwiex kontraċettivi orali għandu jintuża f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal (ara sezzjoni 4.4). L-irġiel għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi u għandhom jiġu avżati biex ma jnisslux tfal waqt li jkunu qed jirċievu asparaginase. Il-perjodu ta' żmien wara l-kura b'asparaginase meta ma jkunx hemm periklu li mara toħroġ tqala jew li raġel inissel tarbija, mhuwiex magħruf. Bħala miżura ta' prekawzjoni hu rakkomandat li tistenna għal tliet xhur wara t-tlestija tal-kura. Madankollu, il-kura b'medicini kimoterapewtiċi oħrajn għandha tiġi kkunsidrata wkoll.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' asparaginase f'nisa tqal. Ma saru l-ebda studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali b'asparaginase, iżda studji bi preparazzjonijiet ta' asparaginase fil-ġrieden, firien, tiġieġ u fniek, urew effetti embrijotossici u teratoġeniċi (ara sezzjoni 5.3). Ibbażat fuq riżultati minn studji fuq animali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, Spectrila m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ kura b'asparaginase.

Treddigh

Mhux magħruf jekk asparaginase jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Minħabba li reazzjonijiet avversi serji potenzjali jistgħu jseħħu fi trabi li jkunu qed jerdgħu, Spectrila għandu jitwaqqaf matul it-treddigh.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli fil-bnedmin dwar l-effett ta' asparaginase fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Spectrila għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, speċjalment minhabba l-effetti potenzjali tiegħu fuq is-sistemi nervużi u gastrointestinali (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

It-tossiċità primarja ta' asparaginase tirriżulta minn reazzjonijiet immunoloġiċi kkawżati minn esponiment għall-proteina batterjali. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jvarjaw minn fwawar jew raxx u urtikarja temporanji, għal bronkospazmu, angjoedema u anafilassi.

Ukoll, il-kura b'asparaginase tista' jirriżulta f' disturbi fis-sistemi ta' organi li juru livell għoli ta' sintesi tal-proteini. It-tnaqqis fis-sintesi tal-proteini jista' jwassal b' mod predominanti għal indeboliment tal-fwied, pankreatite akuta, tnaqqis fil-produzzjoni tal-insulina flimkien ma' iperglicemija, tnaqqis fil-produzzjoni ta' fatturi tat-tagħqid (speċjalment fibrinogen u antithrombin III) li jwassal għal disturbi tal-koagulazzjoni (trombozi, emorraġija), u tnaqqis fil-produzzjoni ta' lipoproteini li jirriżulta f' ipertrigliceridemija.

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi serji ta' Spectrila jinkludu reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva bħal xokk anafilattiku (rari), avvenimenti tromboemboliċi (komuni), pankreatite akuta (komuni), u epatotossiċità severa, eż. suffeġra, nekrozi tal-fwied, insuffiċjenza tal-fwied (rari).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati b' mod l-aktar frekwenti (komuni hafna) ta' Spectrila jinkludu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, iperglicemija, ipoalbuminaemija, dardir, rimettar, dijarea, uġiġh addominali, edema, gheja, u bidla fil-parametri tal-laboratorju (eż. parametri ta' transaminases, bilirubina, lipidi fid-demm, u tal-koagulazzjoni).

Billi Spectrila normalment jintuża f' terapija kombinata flimkien ma' sustanzi antineoplastiċi oħrajn, id-demarkazzjoni minn effetti mhux mixtieqa ta' prodotti mediċinali oħrajn ta' spiss tkun diffiċli.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, elenkati f' tabella 1, ġew akkumulati mill-provi kliniċi b' Spectrila f' 125 tifel/tifla b' lewkimja limfoblastika akuta li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata, kif ukoll minn esperjenza wara t-tqeghid fis-suq bi preparazzjonijiet oħrajn ta' asparaginase miksuba minn *E. coli* fit-tfal u adulti.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taht kategoriji ta' frekwenza, bl-aktar frekwenti murija l-ewwel. F' kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjeta' tagħhom: l-effetti li huma l-aktar serji huma mnizzlin l-ewwel, segwiti minn dawq anqas serji.

Il-frekwenzi f' din it-tabella huma definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza u reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux magħrufa Infezzjonijiet

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza u reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC), anemija, lewkopenija, tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni hafna Sensittività eċċessiva li tinkludi fwawar, raxx, pressjoni baxxa, edema/angjoedema, urtikarja, qtugħ ta' nifs Komuni Sensittività eċċessiva li tinkludi bronkospazmu Rari Xokk anafilattiku
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Rari hafna Ipotirojdiżmu sekondarju, ipoparatirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna Iperglicemija, ipoalbuminemia Komuni Ipoglicemija, nuqqas ta' aptit, telf ta' piz Mhux komuni Iperuricemija, iperammonaemija Rari Ketoacidozi dijabetika
Disturbi psikjatriċi	Komuni Depressjoni, allucinazzjoni, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni Sinjali u sintomi newroloġiċi li jinkludu aġitazzjoni, sturdament u ngħas Mhux komuni Ugħigh ta' ras Rari Puplesija iskemika, sindrome ta' lewkoencefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS), konvulżjoni, disturbi fil-koxjenza li jinkludu koma Rari hafna Rogħda
Disturbi vaskulari	Komuni Trombozi, speċjalment trombozi fis-sinus kavernuż jew trombozi fil-vini profondi, emorraġija

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza u reazzjoni avversa
Disturbi gastro-intestinali	<p>Komuni hafna Dijarea, dardir, rimettar, uġiġh addominali</p> <p>Komuni Pankreatite akuta</p> <p>Rari Pankreatite emorragika, pankreatite nekrotizzanti, parotite</p> <p>Rari hafna Pankreatite b'riżultat fatali, psewdoċista fil-frixa</p>
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<p>Rari Insuffiċjenza tal-fwied b'riżultat potenzjalment fatali, nekrozi tal-fwied, kolestasi, suffejra,</p> <p>Mhux magħrufa Steatozi tal-fwied</p>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<p>Komuni hafna Edema, gheja</p> <p>Komuni Uġiġh (uġiġh fid-dahar, uġiġh fil-ġogi)</p>
Investigazzjonijiet	<p>Komuni hafna Žieda fit-transaminases, bilirubina fid-demmm, alkaline phosphatase fid-demmm, kolesterol fid-demmm, triglycerides fid-demmm, lipoproteina ta' densità baxxa hafna (VLDL), attività ta' lipoprotein lipase, urea fid-demmm, ammonia, lactate dehydrogenase fid-demmm (LDH) Tnaqqis fl-antithrombin III, fibrinogen fid-demmm, kolesterol fid-demmm lipoproteina ta' densità baxxa (LDL), proteina totali</p> <p>Komuni Žieda f' amylase, lipase, elettroenċefalogramma anormali (EEG) (tnaqqis fl-attività tal-alpha wave, žieda fl-attività tat-theta u d-delta wave)</p>

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi fis-sistema immuni

Spectrila jista' jinduċi antikorpi ta' klassijiet differenti ta' immunoglobulina (IgG, IgM, IgE). Dawn l-antikorpi jistgħu jinduċu reazzjonijiet allergiċi kliniċi, jiddizattivaw l-attività enzimatika jew jaċċeleraw l-eliminazzjoni ta' asparaginase.

Ir-reazzjonijiet allergiċi jistgħu jidhru bħala fwawar, raxx, uġiġh (uġiġh fil-ġogi, uġiġh fid-dahar u wġiġh addominali), pressjoni baxxa, edema/angjoedema, urtikarja, qtugħ ta' nifs, bronkospazmu sa xokk anafilattiku. Il-probabbiltà tal-okkorrenza ta' reazzjonijiet allergiċi tiżdied man-numru ta' dozi mogħtija; madankollu, f'każijiet rari hafna, ir-reazzjonijiet jistgħu jseħħu mal-ewwel doża ta' asparaginase. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal asparaginase, jiġu osservati matul il-fażijiet sussegwenti ta' kura (kura ta' induzzjoni mill-ġdid, intensifikazzjoni mdewma).

Fi prova klinika fi tfal b'ALL (studju MC-ASP.5/ALL) iddijanostikata għall-ewwel darba, il-frekwenzi li ġejjin ta' avvenimenti allergiċi ġew osservati (tabella 2).

Tabella 2: Frekwenza ta' pazjenti b'reazzjonijiet allergiċi (MC-ASP.5/ALL; Sett analiżi tas-sigurtà)

Grupp tal-kura	Spectrila	Asparaginase ta' referenza
Numru ta' pazjenti	97	101
Reazzjonijiet allergiċi fi żmien 12-il siegħa wara l-infużjoni ta' asparaginase matul il-kura ta' induzzjoni	2 (2.1%)	5 (5.0%)
Kwalunkwe reazzjoni allergika fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni ta' asparaginase matul il-kura ta' induzzjoni	16 (16%)	24 (24%)
* Tinkludi r-reazzjonijiet allergiċi kollha fi żmien 12-il siegħa wara l-infużjoni ta' asparaginase u l-avvenimenti avversi kollha bit-termini CTCAE sinkope (ħass hażin), pressjoni baxxa, raxx, fwawar, ħakk, qtugh ta' nifs, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni jew ostruzzjoni fil-passaġġ tal-arja fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni ta' asparaginase		

Ma ġew osservati l-ebda reazzjonijiet allergiċi f'ħadd mit-12-il tarbija li kellhom <1 sena matul il-kura bi Spectrila (studju MC-ASP.6/INF).

Fil-każ tal-okkorrenza ta' sintomi allergiċi, l-ġhoti ta' Spectrila għandu jitwaqqaf immedjatament (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

Fl-istudju fit-tfal/adolesxenti li kellhom minn sena sa 18-il sena b'*de novo* ALL (studju MC-ASP.5/ALL), sa jum 33 ta' kura ta' induzzjoni, 10 pazjenti fil-grupp ta' Spectrila (10.3%) u 9 fil-grupp ta' referenza (8.9%) kellhom kejl pożittiv għal antikorpi anti-asparaginase f'mill-inqas f'punt ta' ħin wiehed, Proporzjon komparabbli ta' pazjenti fiż-żewġ gruppi żviluppa antikorpi anti-asparaginase qabel il-bidu tal-fażi ta' kura wara l-induzzjoni (Spectrila 54.6% vs. *E. coli*-asparaginase ta' referenza 52.5%). Il-maġġoranza tal-antikorpi anti-asparaginase żviluppaw fl-intervall ta' żmien bejn l-aħħar infużjoni ta' asparaginase f'jum 33 u l-bidu tal-kura wara l-induzzjoni f'jum 79.

Ma ġew osservati l-ebda antikorpi anti-asparaginase f'ħadd mit-12-il tarbija li kellhom < 1 sena matul il-kura bi Spectrila (studju MC-ASP.6/INF).

Ipotirojdiżmu

Kien hemm rapporti ta' ipotirojdiżmu sekondarju temporanju, probabbilment ikkawżat minn tnaqqis fil-globulina li tehel ma' thyroxin fis-serum minħabba inibizzjoni tas-sintesi tal-proteini indotta minn asparaginase.

Ipoalbuminemija

B'riżultat tal-indeboliment tas-sintesi tal-proteini, il-livell ta' proteini fis-serum (speċjalment albumina), jonqos b'mod komuni ħafna f'pazjenti kkurati b'asparaginase (ara sezzjoni 4.4). B'konsegwenza ta' ipoalbuminemija, tista' ssehh edema.

Dislipidemija

Tibdil minn ħafif sa moderat fil-valuri tal-lipidi fid-demem (eż. zieda jew tnaqqis fil-kolesterol, zieda fit-triglycerides, zieda fil-frazzjoni ta' VLDL u tnaqqis f'LDL, zieda fl-attività ta' lipoprotein lipase), jiġi osservat b'mod komuni ħafna f'pazjenti kkurati b'asparaginase, li fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, jidhru mingħajr sintomi kliniċi. L-ġhoti fl-istess ħin ta' glukokortikoidi jista' jkun fattur li jikkontribwixxi. Madankollu, f'każijiet rari, ġiet irrappurtata ipertrigliceridemija severa (triglycerides ta' > 1,000 mg/dl), li żżid ir-riskju ta' żvilupp ta' pankreatite akuta. Iperlipidemija assoċjata ma' asparaginase għandha tiġi kkurata skont is-severità tagħha u skont is-sintomi kliniċi.

Iperammonaemija

Iperammonaemija ġiet irrappurtata b'mod mhux komuni f'pazjenti kkurati bi protokoll ta' terapija li jkun fihom asparaginase, speċjalment jekk il-pazjenti jkunu jbatu wkoll minn indeboliment tal-fwied.

F'kazijiet rari hafna, iperammonaemija severa giet irrappurtata; din tista' tinduċi disturbi newroloġiċi bhal aċċessjonijiet u koma.

Iperglicemija u ipoglicemija

Tibdil fil-funzjoni pankreatika endokrinali jiġu osservati b'mod komuni hafna matul il-kura b'asparaginase u jidhru l-aktar bhala iperglicemija. Dawn l-avvenimenti normalment ikunu temporanji. F'kazijiet rari, ketoacidozi dijabetika giet irrappurtata.

Ipoglicemija, l-aktar minghajr sintomi kliniċi, giet osservata b'mod komuni f'pazjenti kkurati b'asparaginase. Il-mekkanizmu li jwassal għal din ir-reazzjoni mhux magħruf.

Disturbi fis-sistema nervuża

Reazzjonijiet avversi tas-sistema nervuża ċentrali osservati f'pazjenti kkurati bi protokoll ta' terapija li jkun fihom asparaginase, jinkludu tibdil fl-EEG, aċċessjonijiet, sturdament, ngħas, koma u wġiġħ ta' ras.

Il-kawzi ta' dawn id-disturbi fis-sistema nervuża mhumiex ċari. Iperammonaemija u trombozi tal-vini tas-sinus jista' jkun li teħtieġ li tiġi eskluza.

F'kazijiet rari, RPLS giet osservat matul korsijiet ta' terapija li kien fihom asparaginase.

Disturbi gastro-intestinali

Dardir/rimettar jiġu osservati b'mod komuni hafna f'pazjenti kkurati b'korsijiet li jkun fihom asparaginase, iżda normalment ikunu hfief. Anoreksja, telf ta' aptit, bugħawwieġ addominali, dijarea u telf ta' piż, ġew irrappurtati wkoll.

Pankreatite akuta żviluppata f'inqas minn 10% tal-pazjenti. F'kazijiet rari, isseħħ pankreatite emorraġika jew nekrotizzanti. Kien hemm rapporti izolati ta' riżultati fatali. Ftit kazijiet ta' parotite indotta minn asparaginase ġew irrappurtati fil-letteratura. L-etjoloġija ta' din il-kumplikazzjoni mhijiex ċara.

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta dwar is-sigurtà ta' Spectrila fi trabi li jkollhom < 1 sena hi limitata.

Adulti u popolazzjonijiet speċjali oħrajn

B'mod kwalitattiv, l-istess reazzjonijiet avversi tal-medicina indotti minn asparaginase, jiġu osservati fl-adulti u t-fal; madankollu, xi wħud minn dawn l-effetti mhux mixtieqa (eż. avvenimenti tromboemboliċi) huma magħrufa li jseħħu bi frekwenza oghla f'pazjenti adulti meta mqabbla mal-popolazzjoni pedjatrika.

Minhabba frekwenza oghla ta' komorbiditajiet bhal indeboliment tal-fwied u/jew tal-kliewi, pazjenti ta' > 55 sena normalment jittolleraw kura b'asparaginase aghar minn pazjenti pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma giet rrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva b'sintomi kliniċi b'asparaginase. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku. Il-kura hi sintomatika u ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antineoplastiċi, mediċini antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01XX02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Asparaginase jidrolizza asparagine għal aspartic acid u ammonia. B'kuntrast ma' ċelluli normali, iċ-ċelluli limfoblastiċi tat-tumur għandhom kapaċità limitata ħafna biex jissintetizzaw lil asparagine minħabba espressjoni mnaqqsa b'mod sinifikanti ta' asparagine synthetase. Għalhekk, huma jehtieġu asparagine li jinfirex mill-ambjent extraċellulari. B'riżultat ta' tnaqqis ta' asparagine fis-serum indott minn asparaginase, is-sintesi tal-proteini f'ċelluli limfoblastiċi tat-tumur tiġi mfixkła, filwaqt li fil-parti l-kbira ta' ċelluli normali dan ma jseħħ. Asparaginase jista' wkoll ikun tossiku għal ċelluli normali, li jiddividu b'mod mgħagġel u li huma dipendenti sa ċertu grad fuq il-provvista esoġena ta' asparagine.

Minħabba l-gradjent fil-konċentrazzjoni ta' asparagine bejn l-ispazju extra u intravaskulari, il-livelli ta' asparagine sussegwentement jitnaqqsu wkoll fl-ispazji extravaskulari, eż. il-fluwidu ċerebrospinali.

Effetti farmakodinamiċi

Fi prova klinika fi tfal b'*de novo* ALL (studju MC-ASP.4/ALL), intwera li immedjatement wara t-tmiem tal-infuzjoni ta' asparaginase, il-medja tal-konċentrazzjonijiet ta' asparagine fis-serum nizlet mill-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża ta' madwar 40 µM għal taħt il-limitu t'isfel ta' kwantifikazzjoni tal-metodu bijoanalitiku (< 0.5 µM). Il-konċentrazzjonijiet medji ta' asparagine fis-serum baqghu inqas minn 0.5 µM minn immedjatement wara t-tmiem tal-ewwel infuzjoni ta' asparaginase sa mill-inqas tlett ijiem wara l-aħħar infuzjoni. Wara dan, il-livelli ta' asparagine fis-serum reġġu żdiedu u marru lura għall-valuri normali f' 1–3 ġimghat.

Minbarra asparagine, asparaginase hu kapaċi wkoll li jifred l-amino acid glutamine għal glutamic acid u ammonia, madankollu b'ħafna inqas effiċjenza. Provi kliniċi b'asparaginase urew li l-livelli ta' glutamine jiġu affettwati biss b'mod moderat b'varjabilità għolja ħafna bejn l-individwi.

Immedjatement wara t-tmiem tal-infuzjoni ta' asparaginase, il-livelli ta' glutamine fis-serum naqsu b'massimu ta' 50% mil-livelli ta' qabel id-doża ta' madwar 400 µM, iżda reġġu lura malajr għall-valuri normali fi żmien ftit sigħat.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju fi tfal/adolexxenti li kellhom bejn sena u 18-il sena b' de novo ALL

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Spectrila tqabblu ma' *E. coli*-asparaginase nattiv (prodott mediċinali ta' referenza) fi prova klinika double-blinded, li fiha l-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali (studju MC-ASP.5/ALL; ibbażat fuq il-protokoll tal-kura ALL, DCOG ALL10) li saret fuq 199 tifel/tifla/adolexxenti li kellhom 1–18-il sena b' *de novo* ALL. Il-pazjenti rċievew 5,000 U/m² ta' asparaginase (Spectrila kontra *E. coli*-asparaginase ta' referenza) f'jiem 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, u 33 tal-kura ta' induzzjoni. Wara l-kura ta' induzzjoni, il-pazjenti komplew il-kura b' korsijiet ta' kimoterapija li kienu jinkludu kura addizzjonali b' asparaginases.

Il-punt aħħari primarju kienet ir-rata ta' pazjenti bi tnaqqis komplet ta' asparagine fis-serum (definit b'ħala livelli ta' asparagine fis-serum taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni (< 0.5 µM) fil-punti kollha ta' ħin imkejla minn jum 12 sa jum 33) matul il-kura ta' induzzjoni. L-għan ta' dan l-istudju kien biex juri n-nuqqas ta' inferjorità ta' Spectrila mal-*E. coli*-asparaginase ta' referenza fir-rigward tal-punt aħħari primarju.

Ir-riżultati ta' dan l-istudju qed jidhru fil-qosor f'Tabella 3:

Tabella 3: Rizultati tal-effikaċja (MC-ASP.5/ALL; Sett shiħ ta' analiżi)

Grupp tal-kura	Spectrila	Asparaginase ta' referenza
Numru ta' pazjenti	98	101
Tnaqqis komplet ta' asparagine fis-serum		
<i>Iva</i>	93 (94.9%)	95 (94.1%)
<i>Le</i>	2 (2.0%)	2 (2.0%)
<i>Mhux evalwabbli</i>	3 (3.1%)	4 (4.0%)
<i>Differenza (95% CI^a); valur P^b</i>	0.8% (-6.25%; 8.04%); P = 0.0028	
Tnaqqis komplet ta' asparagine f'CSF		
<i>Iva^c</i>	82 (83.7%)	88 (87.1%)
<i>Le</i>	1 (1.0%)	6 (5.9%)
<i>Mhux evalwabbli</i>	15 (15.3%)	7 (6.9%)
<i>Differenza (95% CI^a)</i>	-3.5% (-13.67%; 6.58%)	
Rata ta' tnaqqis komplet ta' mard fit-tmiem tal-kura ta' induzzjoni		
<i>Iva</i>	90 (91.8%)	97 (96.0%)
<i>Le</i>	2 (2.0%)	2 (2.0%)
<i>Mhux evalwabbli/mhux magħruf</i>	6 (6.1%)	2 (2.0%)
<i>Differenza (95% CI^a)</i>	-4.2% (-11.90%; 2.81%)	
Status ta' MRD fit-tmiem tal-kura ta' induzzjoni		
<i>MRD negattiv</i>	29 (29.6%)	32 (31.7%)
<i>MRD pożittiv</i>	63 (64.3%)	60 (59.4%)
<i>Mhux evalwabbli/mhux magħruf</i>	6 (6.1%)	9 (8.9%)
<i>Differenza (95% CI^a)</i>	-2.1% (-14.97%; 10.84%)	
<i>CI = intervall ta' kunfidenza; CSF = fluwidu ċerebrospinali; MRD = marda residwu minimu</i>		
<i>^a Intervall ta' kunfidenza eżatt inkondizzjonat ibbażat fuq Chan u Zhang</i>		
<i>^b Test eżatt inkondizzjonat ta' noninferjorità għal differenzi binomjali bbażat fuq stimi ta' probabbiltà massima ristretti</i>		
<i>^c Il-pazjenti kienu kkunsidrati bhala li rrispondew jekk il-valuri ta' asparagine fis-CSF f'jum 33 tal-protokoll kienu taht il-limitu t'isfel ta' kwantifikazzjoni.</i>		

Matul il-kura ta' induzzjoni, reazzjonijiet avversi tipiċi tal-medicina ta' asparaginase bhall livell għoli ta' enzimi tal-fwied/bilirubina (\geq CTCAE Grade III: 44.3% vs. 39.6%), emorraġija jew tromboembolizmu (\geq CTCAE Grad II: 2.1% vs. 4.0%), u newrotossicità (\geq CTCAE Grade III: 4.1% vs. 5.9%) ġew osservati fi frekwenzi komparabbli fiż-żewġ gruppi (Spectrila kontra r-referenza).

Studju fi trabi b'de novo ALL

Fi prova klinika mhux ikkontrollata (studju MC-ASP.6/INF), 12-il tarbija (età medjana [medda] fiż-żmien tal-ewwel infużjoni: 6 xhur [0.5–12.2 xhur]) b'de novo ALL kienu ġew ikkurati bi Spectrila fil-protokoll INTERFANT-06. Il-pazjenti rċewew asparaginase f' doża ta' 10,000 U/m², aġġustat għall-età kurrenti tal-pazjent fiż-żmien tal-għoti (< 6 xhur: 6,700 U/m²; 6–12-il xahar: 7,500 U/m²; > 12-il xahar: 10,000 U/m²) f'jiem 15, 18, 22, 25, 29, u 33 tal-kura ta' induzzjoni. It-tnaqqis ta' asparagine fis-serum kien komplet hlief fi 11 minn 12-il pazjent (92%). It-12-il pazjent kollha (100%) kienu f'nuqqas komplet ta' mard (complete remission, CR) wara l-kura ta' induzzjoni.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' Spectrila ġew stabbiliti f'7 pazjenti adulti wara infużjoni ġol-vini ta' 5,000 U/m².

Assorbiment

Asparaginase ma jiġix assorbit mill-passaġġ gastrointestinali, u għalhekk Spectrila għandu jingħata ġol-vini.

Distribuzzjoni

Asparaginase jitqassam fil-biċċa l-kbira tiegħu fl-ispazju intravaskulari. Il-medja (Devjazzjoni standard, SD) tal-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (V_{dss}) kienet ta' 2.47 l (0.45 l).

Ma jidhirx li asparaginase jista' jippenetra l-barriera tad-dem-mohħ f' ammonti li jistgħu jitkejlu.

Il-medjan (medda) tal-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum tal-attività ta' asparaginase kien ta' 2,324 U/L (1,625-4,819 U/L) Il-massimu (C_{max}) tal-attività ta' asparaginase fis-serum intlaħaq b'dewmien ta' madwar sagħtejn wara t-tmiem tal-infużjoni.

Wara l-ġhoti ripetut ta' asparaginase f' doża ta' 5,000 U/m² kull tielet jum, il-livelli minimi tal-attività ta' asparaginase fis-serum kienu jvarjaw minn 108 sa 510 U/L.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' asparaginase mhuwiex magħruf iżda hu maħsub li jseħh permezz ta' degradazzjoni fis-sistema retikuloistijoċitika u mill-proteases fis-serum.

Eliminazzjoni

Il-medja ± SD tal-half-life terminali (half-life tal-eliminazzjoni) tal-attività ta' asparaginase fis-serum kienet ta' 25.8 ± 9.9 sigħat, b' medda bejn 14.2 u 44.2 sigħat.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Fil-provi kliniċi b' asparaginase, l-inqas livelli ta' attività ta' asparaginase fis-serum akbar minn 100 U/L intlaħqu fil-maġġoranza tal-pazjenti li kważi dejjem ikkorrelaw ma' tnaqqis komplut ta' asparagine fis-serum u fluwidu ċerebrospinali (CSF). Anki dawk ftit pazjenti b' livelli minimi ta' attività ta' asparaginase fis-serum ta' asparaginase ta' 10–100 U/L, normalment kellhom tnaqqis komplet ta' asparagine fis-serum u fis-CSF.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-parametri farmakokinetiċi wara l-ġhoti ta' 5,000 U/m² ta' Spectrila ġew stabbiliti f' 14-il tifel/tifla/adolexxent (età ta' 2–14-il sena) b' *de novo* ALL (studju MC-ASP.4/ALL). Ir-rizultati qed jintwerew f' tabella 4.

Tabella 4: Parametri farmakokinetiċi ta' Spectrila f'14-il tifel/tifla/adolessenti

Parametru	Medjan (medda)
Żona taht il-kurva (AUC _{0-72h})	60,165 (38,627–80,764) U*h/l
Konċentrazzjoni massima fis-serum (C _{max})	3,527 (2,231–4,526) U/l
Ħin għas-C _{max}	0 (0–2) sigħat
Half-life	17.33 (12.54–22.91) siegħa
Tnehhija totali	0.053 (0.043–0.178) l/siegħa
Volum ta' distribuzzjoni	0.948 (0.691–2.770) l

Il-medjan tal-inqas livell ta' attivitajiet ta' asparaginase fis-serum tkejjel f'81 tifel/tifla/adolessenti b'*de novo* ALL, tlett ijiem wara l-infuzjoni ta' asparaginase (eżatt qabel ma kellha tingħata d-doża li jmiss) matul il-kura ta' induzzjoni, u varjaw minn 168 sa 184 U/l (studju MC-ASP.5/ALL).

Il-minimu tal-livelli tal-attività fis-serum tkejlu fi 12-il tarbija (età mit-twelid sa sena) b'*de novo* ALL (studju MC-ASP.6/INF). Il-medjan (medda) tal-attivitajiet minimi ta' asparaginase fis-serum f'jiem 18, 25, u 33 kienu ta' 209 (42–330) U/L, 130 (6–424) U/L, u 32 (1–129) U/L, rispettivament. Il-medjan t'isfel tal-livell ta' attività f'jum 33 meta mqabbel maż-żewġ kejljiet ta' qabel kien dovut parzjalment għall-fatt li dan l-aħħar kampjun tas-serum ittiehed 4 ijiem wara l-aħħar infuzjoni ta' asparaginase minflok tliet ijiem fl-okkażjonijiet l-oħra.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji mhux kliniċi dwar effett tossiku minn dozi ripetuti u sigurtà farmakoloġika fil-firien, ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin, ħlief effett saluretiku żgħir iżda sinifikanti f' dozi inqas mid-doża rakkomandata għal pazjenti ALL/LBL. Barra minn hekk, il-valur tal-pH fl-awrina u l-piż relattiv tal-kliewi żdiedu f'esponiment meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku.

Evidenza minn dejta ppubblikata b'asparaginase tirrendi l-potenzjal mutaġeniku, klastoġeniku u karċinoġeniku ta' asparaginase bħala negligibbli.

Asparaginase ikkawża zieda fl-inciċenza ta' malformazzjonijiet (li jinkludu dawk tas-sistema nervuża ċentrali, il-qalb u s-sistema skeletali) u l-mewt tal-fetu f' dozi li kienu simili għal, jew aktar minn dawk proposti klinikament (fuq bazi ta' U/m²) f' numru ta' speċi li jinkludu l-grieden, il-firien u/jew il-fniek.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m' għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

4 snin

Soluzzjoni rikostitwita u dilwita

L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal jumejn f' temperatura ta' 2°C–8°C.

Minn aspekk mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C–8°C, hliet jekk ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f' kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vverifikati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigg (2 °C–8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħgieg bla kulur ta' 20 ml (ħgieg ta' Tip I) magħluq b'tapp tal-lastku butyl, sigill tal-aluminju u għatu flip-off tal-plastik, li jkun fih 10,000 unità ta' asparaginase.

Kull pakkett fih jew 1 jew 5 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Biex tholl it-trab, 3.7 ml ta' ilma għall-injezzjoni jintefgħu b'attenzjoni man-naħa ta' ġewwa tal-kunjett b'siringa tal-injezzjoni (tixhitx direttament fuq it-trab jew got-trab). Biex jinhall il-kontenut, il-kunjett jiddawwar bil-mod (biex tiġi evitata l-formazzjoni ta' ragħwa minħabba ċ-ċaqliq bis-saħħa). Is-soluzzjoni rikostitwita għall-użu tista turi opalixxenza hafifa.

Il-kwantità kkalkulata ta' asparaginase, tinhall b'mod addizzjonali f'minn 50 sa 250 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Jannar 2016

Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Wacker Biotech GmbH
Hans-Knoell-Str. 3
07745 Jena
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spectrila 10,000 U trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
asparaginase

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' trab fih 10,000 unità ta' asparaginase.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni jkun fih 2,500 unità ta' asparaginase.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eccipjent: sucrose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett
5 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini, wara dilwizzjoni addizzjonali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal jumejn f' temperatura ta' 2°C–8°C.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1072/001 (1 kunjett)
EU/1/15/1072/002 (5 kunjetti)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN

NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Spectrila 10,000 U trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
asparaginase

Użu għal gol-vini **BISS**.

Użu għal gol-vini wara d-dilwazzjoni ulterjuri.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Ahžen fi frigg.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Spectrila 10,000 U trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni asparaginase

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Spectrila u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Spectrila
3. Kif għandek tuża Spectrila
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Spectrila
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Spectrila u għalxiex jintuża

Spectrila fih asparaginase, li hi enzima li tinterferixxi ma' sustanzi naturali meħtieġa għat-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer. Iċ-ċelluli kollha għandhom bżonn ta' amino acid imsejjaħ asparagine biex jibqgħu hajjin. Ċelluli normali jista' jagħmlu asparagine għalihom infushom, filwaqt li xi ċelluli tal-kanċer ma jistgħux. Asparaginase ibaxxi l-livell ta' asparagine fiċ-ċelluli tal-kanċer tad-demmm u jwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer.

Spectrila jintuża biex jikkura l-adulti u tfal b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL) li hi forma partikulari ta' kanċer tad-demmm. Spectrila jintuża bħala parti minn terapija kombinata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Spectrila

Spectrila m'għandux jintuża

- jekk inti allergiku għal asparaginase jew għas-sustanza l-oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6),
- jekk għandek jew fil-passat kellek infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite),
- jekk għandek problemi severi fil-funzjoni tal-fwied,
- jekk għandek disturb tat-tagħqid tad-demmm (bhall-emofilija),
- jekk kellek fsada severa (emorraġija) jew koagulazzjoni tad-demmm severa (trombozi) taħt trattament preċedenti b'asparaginase.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata Spectrila.

Is-sitwazzjonijiet li ġejjin ta' periklu għall-hajja jistgħu jiżviluppaw matul il-kura bi Spectrila:

- infjammazzjoni severa tal-frixa (pankreatite akuta),
- problemi tal-fwied,
- reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament,
- disturbi fit-tagħqid tad-demmm (emorraġija jew il-formazzjoni ta' emboli tad-demmm),
- livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm.

Qabel u matul il-kura bi Spectrila, it-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm.

Jekk isehħu problemi severi fil-fwied, il-kura bi Spectrila trid tiġi interrotta immedjatament.

Jekk isehħu sintomi allergiċi, l-infużjoni ġol-vini ta' Spectrila trid titwaqqaf immedjatament. Inti tista' tinghata mediċini kontra l-allergiji u, jekk mehtieg, mediċini biex jistabbilizzaw iċ-ċirkolazzjoni tiegħek. Fil-maġġoranza tal-każijiet, il-kura tiegħek tista' titkompla billi tinqaleb għal mediċini oħrajn li jkun fihom forom differenti ta' asparaginase.

Disturbi tat-tagħqid tad-demmm jistgħu jkunu jehtieġu li inti tirċievi plazma friska jew ċertu tip ta' proteina (antithrombin III) sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' emorraġija jew il-formazzjoni ta' emboli tad-demmm (trombozi).

Livelli għoljin taz-zokkor fid-demmm jistgħu jkunu jehtieġu kura bi fluwidi ġol-vini u/jew insulina.

Is-sindrome ta' lewkoencefalopatija posterjuri riversibbli (ikkaratterizzat minn uġiġħ ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf tal-vista) jista' jkun jehtieġ mediċini li jnaqqsu l-pressjoni tad-demmm, u fil-każ ta' aċċessjoni, kura antiepilettika.

Mediċini oħra u Spectrila

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċina oħra. Dan hu importanti billi Spectrila jista' jżid l-effetti sekondarji ta' mediċini oħrajn permezz tal-effett tiegħu fuq il-fwied, li għandu rwol importanti fit-tneħħija tal-mediċini mill-ġisem.

Barra minn hekk, hu importanti b' mod speċjali li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tuża wkoll kwalunkwe mill-mediċini li ġejjin:

- Vincristine (jintuża għall-kura ta' ċerti tipi ta' kanċer) billi l-użu fl-istess hin ta' vincristine u asparaginase jista' jżid ir-riskju ta' ċerti effetti sekondarji. Biex dan jiġi evitat, vincristine normalment jinghata 3–24 siegħa qabel asparaginase.
- Glukokortikojdi (mediċini kontra l-infjammazzjoni li jdaghjfu lis-sistema immunitarja tiegħek) minhabba li l-użu fl-istess hin ta' glukokortikojdi u asparaginase jista' jżid il-formazzjoni tal-emboli tad-demmm (trombozi).
- Mediċini li jnaqqsu l-kapaċità tad-demmm li jagħqad, bħal antikoagulant (eż. warfarin u eparina), dipyridamole, acetylsalicylic acid jew mediċini biex jikkuraw uġiġħ u infjammazzjoni, billi l-użu ta' dawn il-mediċini jista' jżid ir-riskju ta' emorraġija.
- Mediċini li jiġu metabolizzati fil-fwied (eż. paracetamol, acetylsalicylic acid, tetracycline) minhabba r-riskju ta' effetti sekondarji, jistgħu jiżdiedu.
- Asparaginase jista' jinfluwenza l-effikaċja ta' methotrexate jew cytarabine (jintużaw għall-kura ta' ċerti tipi ta' kanċer):
 - jekk asparaginase jinghata wara dawn il-mediċini, l-effett tagħhom jista' jiżdied.
 - jekk asparaginase jinghata qabel dawn il-mediċini, l-effett tagħhom jista' jiddgħajjef.
- Mediċini li jista' jkollhom effett negattiv fuq il-funzjoni tal-fwied (eż. paracetamol, acetylsalicylic acid, tetracycline), għax dawn l-effetti negattivi jistgħu jaggravaw bil-kura parallela b' asparaginase.
- Mediċini li jistgħu jrażżnu il-funzjoni tal-mudullun (eż. cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate), minhabba li dawn l-effetti jistgħu jissahħu bl-użu parallel ta' asparaginase. Inti tista' tkun aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet.
- Mediċini oħrajn kontra l-kanċer, għax dawn jistgħu jikkontribwixxu għat-tneħħija ta' uric acid żejjed meta ċ-ċelluli tat-tumur jinqerdu minn asparaginase.

Tilqim

It-tilqim fl-istess hin b' tilqim ħaj, jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni serja. Għalhekk, inti m'għandekx tirċievi vaċċinazzjoni b' tilqim ħaj sa mill-inqas 3 xhur wara t-tmiem tal-kura bi Spectrila.

Tqala u treddigh

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' asparaginase f' nisa tqal. Spectrila m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ kura b'asparaginase. Mhux magħruf jekk asparaginase jinsabx fil-halib tas-sider tal-bniedem. Għalhekk, Spectrila m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tuża din il-medicina.

Jekk inti sesswalment matura, inti trid tuża kontraċettivi jew tastjeni minn attività sesswali matul il-kimoterapija u sa 3 xhur wara t-tmiem tal-kura. Billi interazzjoni indiretta bejn il-komponenti tal-kontraċezzjoni orali u asparaginase ma tistax tiġi eskluża, il-kontraċettivi orali mhumiex ikkunsidrati li huma siguri biżżejjed. Metodu ieħor li mhuwiex kontraċettivi orali għandu jintuża f' nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew thaddem magni meta tiehu din il-medicina, billi tista' ġġieghlek thossok bi nghan, għajjen jew konfuż.

3. Kif għandek tuża Spectrila

Spectrila jiġi ppreparat u mogħti minn staff tal-kura tas-saħħa. It-tabib tiegħek jiddeċiedi dwar id-doża li tirċievi. Id-doża tiddependi fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) li tiġi kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek.

Spectrila jingħata bhala injezzjoni ġo vina. Normalment jingħata ma' medicini oħrajn kontra l-kanċer. It-tul tal-kura jiddependi fuq il-protokoll speċifiku ta' kimoterapija li jintuża biex jikkura l-marda tiegħek.

Użu fl-adulti

Id-doża rakkomandata ta' Spectrila hi ta' 5,000 U unità għal kull m² ta' erja ta' superfiċje tal-ġisem (BSA), mogħtija kull tielet jum.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Id-doża rakkomandata fit-tfal u fl-adolexxenti li għandhom 1–18-il sena hi ta' 5,000 U kull m² BSA mogħtija kull tielet jum.

Id-doża rakkomandata fit-trabi li jkollhom 0–12-il xahar hu kif ġej:

- età ta' inqas minn 6 xhur: 6,700 U/m² BSA,
- età ta' 6–12-il xahar: 7,500 U/m² BSA.

Jekk tingħata aktar Spectrila milli suppost

Jekk taħseb li tkun irċivejt wisq Spectrila, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek kemm jista' jkun malajr.

S'issa, mhux magħruf li doża eċċessiva b'asparaginase wasslet għal kwalunkwe sinjali ta' doża eċċessiva. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek se jikkura s-sintomi tiegħek u se jagħtik kura ta' appoġġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament u waqqaf it-tehid ta' Spectrila jekk ikollok:

- infjammazzjoni tal-frixa, li tikkawża wġiġh sever fiż-żaqq u fid-dahar,
- anormalitajiet severi fir-riżultati tal-funzjoni tal-fwied (stabbiliti permezz ta' testijiet tal-laboratorju),
- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku), fwawar, raxx, pressjoni tad-demmm baxxa, nefha tal-wiċċ u l-gerżuma, horriqija, qtugħ ta' nifs,
- disturbi fit-tagħqid tad-demmm bħal emorraġija, koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC) jew il-formazzjoni ta' emboli tad-demmm (trombozi),
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm (iperqliċemija).

Lista tal-effetti sekondarji l-oħrajn kollha tidher hawn taħt skont kemm huma komuni:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- tħossok imqalla' (dardir), tiremetti, uġiġh fl-istonku jew ippurgar mahlul (dijarea)
- akkumulazzjoni ta' fluwidu (edema)
- tħossok għajjen
- testijiet tal-laboratorju b'riżultati mhux normali, li jinkludu tibdil fil-livelli ta' proteini fid-demmm, tibdil fil-livelli tax-xaham fid-demmm jew fl-enzimi fil-fwied, jew livell għoli ta' urea fid-demmm

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- tnaqqis minn hafif sa moderat fl-ghadd ta' ċelluli tad-demmm
- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu tħarħir (bronkospazmu) jew diffikultà biex tieħu n-nifs
- livell baxx ta' zokkor fid-demmm (iperqliċemija)
- telf ta' aptit jew telf ta' piż
- depressjoni, alluċinazzjoni, konfużjoni
- nervożità (aġitazzjoni) jew sonnolenza (ngħas)
- tibdil fl-elettroċefalogramma (sinjal li juri l-attività elettrika tal-moħħ tiegħek)
- livelli għoljin ta' amylase u lipase fid-demmm
- uġiġh (uġiġh fid-dahar, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fl-istonku)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- livelli għoljin ta' uric acid fid-demmm (iperuricemija)
- livelli għoljin ta' ammonia (iperammonaemija)
- uġiġh ta' ras

Rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- ketoacidozi diabetika (kumplikazzjoni minhabba livell ta' zokkor mhux ikkontrollat fid-demmm)
- aċċessjonijiet, indeboliment sever ta' koxxjenza li jinkludu koma u puplesija
- sindrome ta' lewkoċefalopatija posterjuri reversibbli (kundizzjoni kkaratterizzata minn uġiġh ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf ta' vista)
- infjammazzjoni tal-glandoli tal-bżieq (parotite)
- kolestasi (fluss imblukkat tal-bila mill-fwied)
- suffeġra
- qerda taċ-ċelluli tal-fwied (nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied)
- insuffiċjenza tal-fwied li tista' twassal għall-mewt

Rari hafna (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)

- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola tat-tirojde jew tal-glandoli tal-paratirojde
- roghda hafifa (titrieghed) tas-swaba'
- psewdoċisti tal-frixa (akkumulazzjoni ta' fluwidu wara infjammazzjoni akuta tal-frixa)

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- infezzjonijiet
- xaħam fil-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Spectrila

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Aħzen fi frigg (2 °C–8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni rikostitwita hi stabbli għal jumejn meta tinhażen f'temperatura ta' 2°C–8°C. Jekk il-medicina ma tintużax immedjatement, l-utent li jipprepara din il-medicina hu responsabbli għaż-zminijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna biex jassigura l-isterilità tal-prodott. Il-ħażna normalment ma tkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C–8°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**X'fih Spectrila**

- Is-sustanza attiva hi asparaginase. Kunjett wiehed ta' trab fih 10,000 unità ta' asparaginase. Wara r-rikostituzzjoni, ml wiehed ta' soluzzjoni jkun fih 2,500 unità ta' asparaginase.
- Is-sustanza mhux attiva l-ohra hija s-sucrose.

Kif jidher Spectrila u l-kontenut tal-pakkett

Spectrila jiġi pprovdut bhala trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

It-trab hu abjad u jiġi fornut f'kunjett ta' hġieġ ċar b'tapp tal-lastku u sigill tal-aluminju, u għatu flip-off tal-plastik.

Spectrila hu disponibbli f'pakketti li fihom 1 jew 5 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Tel.: +49-4103-8006-0

Fax: +49-4103-8006-100

E-mail: contact@medac.de

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Tracçabilità

Sabiex tittejjeb it-tracçabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Spectrila għandu jintuza biss minn tobbja li għandhom esperjenza fi protokollu ta' kura bħal dawn.

Eżamijiet ta' kontroll u prekawzjonijiet ta' sigurtà rakkomandati

Qabel tinbeda t-terapija, il-parametri tal-bilirubina, transaminases tal-fwied u tal-koagulazzjoni (hin parzjali ta' thromboplastin [PTT], hin ta' prothrombin [PT], antithrombin III, fibrinogen u D-dimer) għandhom jiġu stabbiliti.

Wara l-ġhoti ta' asparaginase, monitoraġġ mill-qrib tal-bilirubina, transaminases tal-fwied, glucose fid-demm/awrina, parametri tal-koagulazzjoni (PTT, PT, antithrombin III, fibrinogen, u D-dimer), amylase, lipase, triglycerides u tal-kolesterol hu rakkomandat.

Pankreatite akuta

Il-kura b'asparaginase għandha titwaqqaf f' pazjenti li jkunu qed jiżviluppaw pankreatite akuta. Pankreatite akuta żviluppat f' inqas minn 10% tal-pazjenti. F'kazijiet rari, isseħħ pankreatite emorraġika jew nekrotizzanti. Kien hemm rapporti izolati ta' riżultati fatali. Is-sintomi kliniċi jinkludu wġiġh addominali, dardir, rimettar u anoreksja. Il-livelli ta' amylase u lipase fis-serum normalment ikunu għoljin, għalkemm f' xi pazjenti jistgħu jkunu normali minhabba indeboliment fis-sintesi tal-proteini. Pazjenti b'ipertrigliceridemija severa huma f' riskju miżjud li jiżviluppaw pankreatite akuta. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jibqgħu jiġu kkurati bi kwalunkwe preparazzjoni ta' asparaginase.

Epatotossicità

F'kazijiet rari, ġie deskritt indeboliment sever tal-fwied, li jinkludi kolestasi, icterus, nekrozi tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied b'riżultat fatali (ara sezzjonijiet 4.8 u 4.5). Il-parametri tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib qabel u matul il-kura b'asparaginase.

Il-kura b'asparaginase għandha tiġi interrotta jekk il-pazjenti jiżviluppaw indeboliment sever tal-fwied (bilirubina ta' > 3 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal [ULN]; transaminases ta' > 10 darbiet

tal-ULN), ipertrigliceridemija severa, iperglicemija jew disturb tal-koagulazzjoni (eż. trombozi tal-vini tas-sinus, emorraġija severa).

Allergija u anafilassi

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet anafilattiċi severi, asparaginase m'għandux jingħata bhala injezzjoni bolus ġol-vini. Jekk isehhu sintomi allergiċi, l-għoti ta' asparaginase irid jitwaqqaf immedjatament u tingħata kura adattata, li tista' tinkludi antiistamini u kortikosteroidi.

Disturbi tal-koagulazzjoni

Minhabba l-inibizzjoni tas-sintesi tal-proteina (tnaqqis fis-sintesi ta' fatturi II, V, VII, VIII, u IX, proteini C u S, antithrombin III [AT III]) ikkawżat minn asparaginase, disturbi tal-koagulazzjoni jistgħu jsehhu li jistgħu jidhru bhala trombozi, koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC), jew emorraġija. Ir-riskju ta' trombozi jidher li hu oġhla mir-riskju ta' emorraġija. Trombozijiet sintomatiċi relatati mal-użu ta' kateters venuzi ċentrali ġew deskritti wkoll. Evalwazzjoni frekwenti tal-parametri tal-koagulazzjoni hi importanti qabel u waqt il-kura b'asparaginase. Għandu jinkiseb parir espert f'każijiet fejn ikun hemm tnaqqis ta' AT III.

Kundizzjonijiet iperglicemiċi

Asparaginase jista' jinduċi iperglicemija bhala konsegwenza ta' tnaqqis fil-produzzjoni tal-insulina. Barra minn hekk, jista' jnaqqas it-tnixxija tal-insulina minn ċelluli β pankreatiċi u jindebbolixxi l-funzjoni tar-riċetturi tal-insulina. Is-sindrome ġeneralment jillimita lilu nnifsu. Madankollu, f'każijiet rari jista' jirriżulta f'ketoacidozi dijabetika. Il-kura fl-istess ħin ma' kortikosteroidi tikkontribwixxi għal dan l-effett. Livelli ta' glucose fis-serum u fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari u immaniġġjati kif klinikament indikat.

Mediċini antineoplastiċi

Il-qerda taċ-ċelluli tat-tumur indotta minn asparaginase, tista' terhi ammonti kbar ta' uric acid, li tirriżulta f'iperuricemija. L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi oħrajn jikkontribwixxi għal dan l-effett. Alkalinizzazzjoni aggressiva tal-awrina u l-użu ta' allopurinol jistgħu jipprevjenu nefropatija urate.

Glukokortikoidi

Riskju oġhla ta' trombozi matul it-terapija ta' induzzjoni b'asparaginase u prednisone ġie osservat fi tfal b'fattur ta' riskju protrombotiku ġenetiku (mutazzjonijiet f'G1691A ta' fattur V, varjazzjoni ta' G20210A ta' prothrombin, ġenotip T677T ta' methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR], zieda f'lipoproteina A, iperomoċisteinemija).

Kontraċettivi

Kontraċezzjoni effettiva trid tintuża waqt il-kura u għal mill-inqas 3 xhur wara t-twaqqif ta' asparaginase. Billi interazzjoni indiretta bejn il-komponenti tal-kontraċezzjoni orali u asparaginase ma tistax tiġi eskluża, il-kontraċettivi orali mhumiex ikkunsidrati li huma siguri biżżejjed f'sitwazzjoni klinika bħal din.

Pazjenti bi kromożomi Philadelphia pożittivi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Spectrila ma ġewx determinati f'pazjenti bi kromożomi Philadelphia pożittivi.

Attività ta' asparaginase

Il-kejl tal-livell ta' attività ta' asparaginase fis-serum jew fil-plażma jista' jsir sabiex jeskludi l-eliminazzjoni aċċellerata tal-attività ta' asparaginase. Preferibbilment, il-livelli għandhom jitkejlu tliet ijiem wara l-aħħar għoti ta' asparaginase, i.e. normalment dritt qabel ma tingħata d-doża li jmiss ta' asparaginase. Livelli ta' attività baxxa ta' asparaginase ikunu akkumpanjati ta' spiss mid-dehra ta' antikorpi anti-asparaginase. F'każijiet bħal dawn, wiehed għandu jikkunsidra li jaqleb għal preparazzjoni differenti ta' asparaginase. L-ewwel, għandu jinkiseb parir ta' espert.

Ipoalbuminemia

B'risultat tal-indeboliment tas-sintesi tal-proteini, il-livell ta' proteini fis-serum (speċjalment albumina), jonqos b' mod komuni ħafna f' pazjenti kkurati b' asparaginase. Billi l-proteina fis-serum hi importanti għat-twaħħil u l-funzjoni tat-trasport ta' xi sustanzi attivi, il-livell tal-proteina fis-serum għandu jiġi mmonitorjat b' mod regolari.

Iperammonemia

Il-livelli ta' ammonia fil-plażma għandhom jiġu stabbiliti fil-pazjenti kollha li jkollhom sintomi newroloġiċi inspjegabbli jew rimettar sever u fit-tul. F'każ ta' iperammonemia b' sintomi kliniċi severi, miżuri terapewtiċi u farmakoloġiċi li jnaqqsu b' mod mgħaġġel il-livelli tal-ammonia fil-plażma (pereżempju, restrizzjoni tal-proteina u emodijalisi), it-treġġiġh lura tal-istati kataboliċi u zieda fit-tneħħija tal-iskart tan-nitrogen għandhom jinbdew u għandu jinkiseb parir professjonali.

Sindrome ta' lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli

Is-sindrome ta' lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS) jista' jsehh b' mod rari matul il-kura bi kwalunkwe asparaginase. Dan is-sindrome jiġi kkaratterizzat fil-magnetic resonance imaging (MRI) minn leżjonijiet/edema reversibbli (minn ftit jiem sa xhur), l-aktar fir-reġjun ta' wara tal-moħħ. Sintomi ta' RPLS essenzjalment jinkludu pressjoni għolja tad-demem, aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, tibdil fl-istat mentali u indeboliment akut tal-vista (l-aktar, għama kortikali jew emjanopsija omonima). Mhuwiex ċar jekk l-RPLS jiġix ikkawżat minn asparaginase, kura fl-istess hin jew mill-mard sottostanti.

RPLS jiġi kkurat b' mod sintomatiku li jinkludu miżuri għall-kura ta' kwalunkwe aċċessjonijiet. It-twaqqif jew it-tnaqqis fid-doża ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi mogħtija fl-istess hin jista' jkun meħtieġ. Għandu jinkiseb parir ta' espert.

Immaniġġjar

Biex tholl it-trab, 3.7 ml ta' ilma għall-injezzjoni **jintefghu b'attenzjoni man-naha ta' ġewwa tal-kunjett** b' siringa tal-injezzjoni (tixhitx direttament fuq it-trab jew ġot-trab). Biex tholl il-kontenut, dawwar bil-mod (evita l-formazzjoni ta' ragħwa minħabba ċ-ċaqliq bis-saħħa). Is-soluzzjoni lesta għall-użu tista turi opalexxenza ħafifa.

Il-kwantità kkalkulata ta' asparaginase, tinħall b' mod addizzjonali f' minn 50 sa 250 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infuzjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu ġol-vini biss. L-ammont ta' kuljum ta' asparaginase meħtieġ għal kull pazjent jista' jiġi dilwit f' volum finali ta' 50–250 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infuzjoni.

Kemm idum l-ġhoti

Is-soluzzjoni dilwita ta' asparaginase għandha tingħata permezz ta' infużjoni fuq perjodu ta' nofs siegħa sa saġhtejn.

Asparaginase m'għandux jingħata bhala doża bolus.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

asparaginase