

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spectrila 10 000 V pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā pulvera flakonā ir 10 000 vienības asparagināzes (*asparaginase*)*.

Pēc sagatavošanas katrā šķīduma mililitrā ir 2 500 vienības asparagināzes.

Viena vienība (V) tiek definēta kā enzīma daudzums, kas nepieciešams, lai vienā minūtē atbrīvotu vienu μmol amonjaka, ja pH ir 7,3 un temperatūra ir 37 °C.

*Iegūst *Escherichia coli* šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Spectrila ir paredzēts lietošanai akūtas limfoleikozes (ALL) ārstēšanai kā kombinētas pretaudzēju terapijas sastāvdaļa pediatriem pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam un pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Spectrila drīkst izrakstīt un ievadīt ārsti un veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze pretaudzēju līdzekļu lietošanā. Tās drīkst ievadīt tikai slimnīcā, kurā ir pieejams atbilstošs reanimācijas aprīkojums.

Devas

Spectrila parasti izmanto kombinētas ķīmijterapijas protokolos kopā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Pieaugušie un bērni, kas vecāki par 1 gadu

Ieteicamā asparagināzes intravenozā deva ir 5 000 vienības uz ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) kvadrātmetru (V/m^2), ko ievada ik pēc trim dienām.

Ārstēšanu var kontrolēt, nosakot asparagināzes zemāko aktivitāti serumā trīs dienas pēc Spectrila ievadīšanas. Ja asparagināzes aktivitātes vērtības nesasniedz mērķa līmeni, var apsvērt pāreju uz cita asparagināzes preparāta lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērni vecumā no 0 -12 mēnešiem

Pamatojoties uz ierobežotajiem datiem, ieteicamā deva zīdaiņiem ir šāda:

- jaunāki par 6 mēnešiem: 6 700 V/m^2 ĶVL;
- 6 -12 mēneši: 7 500 V/m^2 ĶVL.

Dati par Spectrila efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ir ierobežoti.

Dati par Spectrila efektivitāti un drošumu periodā pēc indukcijas terapijas ir ļoti ierobežoti.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Taču Spectrila nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Dati par pacientu, kas vecāki par 65 gadiem, ārstēšanu ir ierobežoti.

Lietošanas veids

Spectrila paredzēts ievadīšanai tikai intravenozas infūzijas veidā.

Pacientam dienā nepieciešamais Spectrila daudzums jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām līdz galīgajam tilpumam 50–250 ml. Atšķaidītais asparagināzes šķīdums infūzijas veidā jāievada 0,5–2 stundās.

Asparagināzi nedrīkst ievadīt *bolus* veidā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru dabisku (nepegilētu) no *E. coli* iegūtu asparagināzes preparātu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pankreatīts.
- Smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīns > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu [NAR], transamināzes > 10 reizes pārsniedz NAR).
- Iepriekšēja zināma koagulopātija (piemēram, hemofilija).
- Anamnēzē pankreatīts, smaga asiņošana vai smaga tromboze pēc iepriekšējas asparagināzes terapijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēja informācija un uzraudzība

Ārstēšanas ar asparagināzi laikā visu vecuma grupu pacientiem var rasties šādas dzīvībai bīstamas situācijas:

- akūts pankreatīts;
- hepatotoksicitāte;
- anafilakse;
- koagulācijas traucējumi, tai skaitā ar centrālo venozo katetru lietošanu saistīta simptomātiska tromboze;
- hiperglikēmiski stāvokļi.

Pirms terapijas uzsākšanas jānosaka bilirubīns, aknu transamināzes un koagulācijas rādītāji (piemēram, parciālais tromboplastīna laiks [PTL], protrombīna laiks [PL], antitrombīns III un fibrinogēns).

Pēc jebkura asparagināzes preparāta ievadīšanas ieteicams rūpīgi kontrolēt bilirubīna, aknu transamināžu koncentrāciju, glikozes līmeni asinīs/urīnā, koagulācijas rādītājus (piemēram, PTL, PL, antitrombīnu III, fibrinogēnu un D-dimērus), amilāzes, lipāzes, triglicerīdu un holesterīna koncentrāciju.

Akūts pankreatīts

Ārstēšana ar asparagināzi jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās akūts pankreatīts. Akūts pankreatīts attīstījās mazāk nekā 10% pacientu. Retos gadījumos rodas hemorāģisks vai nekrotisks pankreatīts. Saņemti atsevišķi ziņojumi par letāliem iznākumiem. Klīniskie simptomi ietver sāpes vēderā, sliktu dūšu, vemšanu un anoreksiju. Amilāzes un lipāzes līmenis serumā parasti ir paaugstināts, lai gan dažiem pacientiem olbaltumvielu sintēzes traucējumu dēļ tas var būt normāls. Pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju ir augstāks akūta pankreatīta veidošanās risks. Šādus pacientus turpmāk nedrīkst ārstēt ar jebkādiem asparagināzes preparātiem (skatīt arī 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Retos gadījumos aprakstīti smagi aknu darbības traucējumi, tai skaitāolestāze, dzelte, aknu nekroze un aknu mazspēja ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. un 4.5. apakšpunktu). Aknu darbības rādītāji rūpīgi jākontrolē gan pirms ārstēšanas ar asparagināzi, gan tās laikā.

Ārstēšana ar asparagināzi jāpārtrauc, ja pacientiem rodas smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīns > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu [NAR], transamināzes > 10 reizes pārsniedz NAR), smaga hipertrigliceridēmija, hiperglikēmija vai koagulācijas traucējumi (piemēram, venozo sinusu tromboze, smaga asiņošana).

Alerģija un anafilakse

Smagu anafilaktisku reakciju riska dēļ asparagināzi nedrīkst ievadīt intravenozas *bolus* injekcijas veidā.

Iepriekš var veikt intrakutānu testu vai ievadīt nelielu intravenozu izmēģinājuma devu. Tomēr neviena no šīm procedūrām neļauj precīzi prognozēt, kuriem pacientiem radīsies alerģiska reakcija.

Ja parādās alerģijas simptomi, asparagināzes ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša terapija, kas var ietvert antihistamīna līdzekļu un kortikosteroīdu lietošanu.

Koagulācijas traucējumi

Olbaltumvielu sintēzes inhibīcijas dēļ (II, V, VII, VIII un IX faktora, C un S proteīnu, antitrombīna III [AT III] pavājināta sintēze), ko izraisa asparagināze, iespējami koagulācijas traucējumi, kas var izpausties kā tromboze, diseminēta intravazāla koagulācija (DIK) vai asiņošana. Šķiet, ka trombozes risks ir augstāks par asiņošanas risku. Aprakstītas arī ar centrālo venozo katetru lietošanu saistītas simptomātiskas trombozes.

Apmēram puse trombotisko notikumu lokalizējas galvas smadzeņu asinsvados. Iespējama venozo sinusu tromboze. Išēmiski insulti sastopami reti.

Aprakstīta arī iegūta vai ģenētiska fizioloģisko koagulācijas inhibitoru (C proteīna, S proteīna, antitrombīna) koncentrācijas pazemināšanās saistībā ar asinsvadu komplikācijām.

Svarīgi pirms ārstēšanas ar asparagināzi un tās laikā bieži kontrolēt koagulācijas rādītājus. Gadījumos, kad ir pazemināts AT III, jākonsultējas ar speciālistu.

Hiperglikēmiski stāvokļi

Samazinātas insulīna veidošanās dēļ asparagināze var izraisīt hiperglikēmiju. Turklāt tā var samazināt insulīna sekrēciju aizkuņģa dziedzera β šūnās un pasliktināt insulīna receptoru darbību. Sindroms parasti izzūd pats. Tomēr retos gadījumos var rasties diabētiskā ketoacidoze. Vienlaicīga ārstēšana ar kortikosteroīdiem veicina šādu iedarbību. Regulāri jākontrolē glikozes līmenis serumā un urīnā un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pretaudzēju līdzekļi

Asparagināzes izraisītas audzēja šūnu bojāejas rezultātā var atbrīvoties liels daudzums urīnskābes, kas izraisa hiperurikēmiju. Citu pretaudzēju līdzekļu vienlaicīga lietošana veicina šādu iedarbību. Intensīva urīna sārmīnāšana un allopurinola lietošana var novērst urātu nefropātijas veidošanos.

Glikokortikoidi

Asparagināzes un prednizona indukcijas terapijas laikā augstāku trombozes risku novēroja bērniem ar ģenētiskiem trombozes riska faktoriem (V faktora G1691A mutācijām, protrombīna G20210A variāciju, metilēntetrahidrofolāta reduktāzes [MTHFR] T677T genotipu, palielinātu lipoproteīna A koncentrāciju, hiperhomocistīnēmiju).

Kontracepcijas līdzekļi

Sievietēm reproduktīvā vecumā asparagināzes terapijas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvikontracepcijas līdzekļi. Tā kā nevar izslēgt perorālo kontracepcijas līdzekļu sastāvdaļu un asparagināzes netiešu mijiedarbību, perorālie kontracepcijas līdzekļi nav uzskatāmi par pietiekami drošiem šādās klīniskās situācijās (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Filadelfijas hromosomas pozitīvi pacienti

Spectrila efektivitāte un drošums, lietojot Filadelfijas hromosomas pozitīviem pacientiem, nav pierādīts.

Ieteicamie kontroles izmeklējumi visu vecuma grupu pacientiem

Asparagināzes aktivitāte

Lai izslēgtu asparagināzes aktivitātes paaugstināšanos, var noteikt asparagināzes aktivitātes līmeni serumā vai plazmā. Līmeni vēlams noteikt trīs dienas pēc asparagināzes pēdējās lietošanas reizes, t. i., parasti tieši pirms nākamās asparagināzes devas lietošanas. Zems asparagināzes aktivitātes līmenis bieži sastopams kopā ar antivielām pret asparagināzi. Šādos gadījumos jāapsver pāreja uz citu asparagināzes preparātu. Vispirms jākonsultējas ar speciālistu.

Hipoalbuminēmija

Olbaltumvielu sintēzes traucējumu dēļ ar asparagināzi ārstētiem pacientiem ļoti bieži samazinās olbaltumvielu (it īpaši albumīna) līmenis serumā. Tā kā seruma olbaltumvielas ir nozīmīgas dažu aktīvo vielu saistīšanai un transportēšanai, regulāri jākontrolē olbaltumvielu līmenis serumā.

Hiperamonēmija

Visiem pacientiem, kuriem rodas neizskaidrojami neiroloģiski simptomi vai smaga un ilgstoša vemšana, jānosaka amonjaka līmenis plazmā. Hiperamonēmijas ar smagiem klīniskiem simptomiem gadījumā jāveic terapeitiski un farmakoloģiski pasākumi, kas strauji samazina amonjaka līmeni plazmā (piemēram, olbaltumvielu ierobežošana un hemodialīze), novērš kataboliskos procesus un paaugstina slāpekli saturošo metabolisma galaproduktu izvadīšanu, kā arī jākonsultējas ar speciālistu.

Atgriezeniskas mugurējās leukoencefalopātijas sindroms

Retos gadījumos, lietojot jebkuru asparagināzes preparātu, var rasties atgriezeniskas mugurējās leukoencefalopātijas sindroms (AMLS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) šim sindromam raksturīgi atgriezeniski (no dažām dienām līdz mēnešiem) bojājumi/tūska galvenokārt galvas smadzeņu mugurējā reģionā. AMLS simptomi galvenokārt ietver paaugstinātu asinsspiedienu, epileptiskas lēkmes, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas un akūtas redzes traucējumus (galvenokārt kortikāls aklums vai homonīma hemianopsija). Nav skaidrs, vai AMLS izraisa asparagināze, vienlaicīgi lietotās zāles vai blakusslimības.

AMLS ārstē simptomātiski, ieskaitot pasākumus jebkādu epileptisko lēkmju ārstēšanai. Var būt nepieciešams pārtraukt vienlaicīgi nozīmēto imūnsupresantu lietošanu vai samazināt to devu. Jākonsultējas ar speciālistu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vispārīga informācija

Asparagināze, ietekmējot aknu darbību, var palielināt citu zāļu toksicitāti, piemēram, palielinās hepatotoksicitāte, lietojot iespējami hepatotoksiskas zāles, palielinās aknās metabolizētu vai ar plazmas olbaltumvielām saistītu zāļu toksicitāte un izmainās ar plazmas olbaltumvielām saistītu zāļu farmakokinētika un farmakodinamika. Tāpēc, ja pacienti saņem citas zāles, kas metabolizējas aknās, jāievēro piesardzība.

Aknu darbības rādītāji jākontrolē, ja vienlaicīgi ar asparagināzi lieto iespējami hepatotoksiskas zāles (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Mielosupresīvie līdzekļi

Lietojo ar ārstēšanā asparagināzi saturošas shēmas, iespējama mielosupresija, kas var ietekmēt visas trīs mieloīdo šūnu līnijas (eritrocītus, leukocītus, trombocītus), un iespējama infekciju veidošanās. Vienlaicīga ārstēšana ar mielosupresīviem līdzekļiem un zālēm, kas izraisa infekcijas, ir nozīmīgi veicinošie faktori, tāpēc pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās mielosupresijas un infekcijas simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vinkristīns

Vinkristīna toksicitāte var pastiprināt asparagināzes toksicitāti, ja abus līdzekļus lieto vienlaicīgi. Tāpēc, lai samazinātu toksicitāti, vinkristīns jālieto 3 līdz 24 stundas pirms asparagināzes lietošanas.

Glikokortikoīdi un/vai antikoagulanti

Glikokortikoīdu un/vai antikoagulantu lietošana vienlaicīgi ar asparagināzi var paaugstināt koagulācijas rādītāju izmaiņu risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tas var veicināt noslieci uz asiņošanu (antikoagulanti) vai trombozi (glikokortikoīdi). Tāpēc, vienlaicīgi lietojot antikoagulantus (piemēram, kumarīnu, heparīnu, dipiridamolu, acetilsalicilskābi vai nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus) vai glikokortikoīdus, jāievēro piesardzība.

Metotreksāts (MTX)

Konstatēts, ka olbaltumvielu sintēzes inhibīcija, kas rodas asparagināzes izraisītā asparagīna izsīkuma dēļ, pavājina MTX citotoksisko iedarbību, kuras pretaudzēju aktivitātei nepieciešama šūnu replikācija. Šādu antagonismu novēro, ja asparagināzi lieto pirms metotreksāta vai vienlaicīgi ar to. Turpretim metotreksāta pretaudzēju iedarbība pastiprinās, ja asparagināzi lieto 24 stundas pēc metotreksāta terapijas. Šāda shēma samazina metotreksāta ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu un hematoloģisko sistēmu.

Citarabīns

Laboratorijas *in vitro* un *in vivo* dati liecina, ka lielas devas citarabīna efektivitāte samazinās, ja pirms tam lieto asparagināzi. Taču, ja asparagināzi lieto pēc citarabīna, novēro sinerģisku iedarbību. Šī iedarbība bija visizteiktākā, ja intervāls starp zāļu lietošanas reizēm bija apmēram 120 stundas.

Vakcinācija

Vienlaicīga vakcinācija ar dzīvām vakcīnām paaugstina smagas infekcijas risku. Tāpēc imunizācijai ar dzīvām vakcīnām jānotiek ne ātrāk kā 3 mēnešus pēc antileikēmiskas terapijas kursa beigām.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar asparagināzi saturošu ķīmijterapiju un 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode un jāizsargājas no grūtniecības. Tā kā nevar izslēgt perorālo kontracepcijas līdzekļu sastāvdaļu un asparagināzes netiešu mijiedarbību, šādās klīniskās situācijās perorālie kontracepcijas līdzekļi nav uzskatāmi par pietiekami drošiem. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto cita kontracepcijas metode, nevis perorālie kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīriešiem asparagināzes terapijas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode un jāiesaka nekļūt par bērna tēvu.

Grūtniecība

Dati par asparagināzes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem par asparagināzes ietekmi uz reproduktivitāti nav veikti, taču citu asparagināzes preparātu pētījumi ar pelēm, žurkām, vistām un trušiem pierāda embriotoksisku un teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem un Spectrila darbības mehānismu, šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar asparagināzi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai asparagināze izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdaiņiem iespējamas smagas blakusparādības, Spectrila lietošana krūts barošanas laikā jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par asparagināzes ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Spectrila mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, īpaši tā iespējamās iedarbības uz nervu sistēmu un kuņģa-zarnu traktu dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Asparagināzes primāro toksicitāti izraisa imunoloģiskās reakcijas no baktēriju olbaltumvielas iedarbības. Paaugstinātas jutības reakcijas ir diapazonā no pārejoša pietvīkuma vai izsitumiem un nātrenes līdz bronhospazmai, angioneirotiskajai tūsakai un anafilaksei.

Turklāt asparagināzes terapija var izraisīt traucējumus orgānu sistēmās, kurās notiek intensīva olbaltumvielu sintēze. Samazināta olbaltumvielu sintēze galvenokārt var izraisīt aknu darbības traucējumus, akūtu pankreatītu, samazinātu insulīna veidošanos ar hiperglikēmiju, samazinātu recēšanas faktoru (īpaši fibrinogēna un antitrombīna III) veidošanos, kas izraisa koagulācijas traucējumus (trombozi, asiņošanu), un samazinātu lipoproteīnu veidošanos, kas izraisa hipertrigliceridēmiju.

Vissmagākās Spectrila nevēlamās blakusparādības ietver smagas paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, anafilaktisko šoku (reti), trombemboliskus notikumus (bieži), akūtu pankreatītu (bieži) un smagu hepatotoksicitāti, piemēram, dzelti, aknu nekrozi, aknu mazspēju (reti).

Visbiežāk novērotās (ļoti bieži) Spectrila nevēlamās blakusparādības ietver paaugstinātas jutības reakcijas, hiperglikēmiju, hipoalbuminēmiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, sāpes vēderā, tūsku,

nogurumu un laboratorisko rādītāju izmaiņas (piemēram, transamināzes, bilirubīns, asins lipīdi, koagulācijas rādītāji).

Tā kā Spectrila parasti izmanto kombinētā terapijā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem, blakusparādības bieži ir grūti diferencēt no citu zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītās blakusparādības apkopotas no Spectrila klīniskajiem pētījumiem 125 bērniem ar jaundiagnosticētu akūtu limfoleikozi, kā arī no pēcreģistrācijas perioda par citiem no *E. coli* iegūtiem asparagināzes preparātiem bērniem un pieaugušajiem.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc biežuma, kā pirmās norādot visbiežāk sastopamās blakusparādības. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

Biežums šajā tabulā ir definēts atbilstoši šādam iedalījumam:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums un blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Nav zināmi Infekcijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži Diseminēta intravazāla koagulācija (DIK), anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Paaugstināta jutība, tai skaitā pietvīkums, izsitumi, hipotensija, tūska/angioedēma, nātrene, aizdusa Bieži Paaugstināta jutība, tai skaitā bronhospazma Reti Anafilaktiskais šoks
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti Sekundāra hipotireoze, hipoparatioreoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Hiperglikēmija, hipoalbuminēmija Bieži Hipoglikēmija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas zudums Retāk Hiperurikēmija, hiperamonēmija Reti Diabētiskā ketoacidoze
Psihiskie traucējumi	Bieži Depresija, halucinācijas, apjukums

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums un blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Neiroloģiski simptomi, tai skaitā ažitācija, reibonis un miegainība Retāk Galvassāpes Reti Išēmisks insults, atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (AMLS), krampji, apziņas traucējumi, tai skaitā koma Ļoti reti Trīce
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Tromboze, īpaši kavernozo sinusu tromboze vai dziļo vēnu tromboze, asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā Bieži Akūts pankreatīts Reti Hemorāģisks pankreatīts, nekrotisks pankreatīts, parotīts Ļoti reti Pankreatīts ar letālu iznākumu, aizkuņģa dziedzera pseidocista
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Reti Aknu mazspēja ar iespējami letālu iznākumu, aknu nekroze, holestāze, dzelte Nav zināmi Aknu steatoze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži Tūska, nogurums Bieži Sāpes (sāpes mugurā, sāpes locītavās)
Izmeklējumi	Ļoti bieži Transamināžu, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, holesterīna, triglicerīdu, ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL) koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, lipoproteīnu lipāzes aktivitātes palielināšanās, urīnvielas, amonjaka, laktātdehidrogenāzes (LDH) koncentrācijas paaugstināšanās asinīs Antitrombīna III, fibrinogēna, holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), kopējā olbaltumvielu koncentrācijas pazemināšanās asinīs Bieži Amilāzes, lipāzes koncentrācijas paaugstināšanās, patoloģiska elektroencefalogramma (EEG) (pazemināta alfa viļņu aktivitāte, paaugstināta tēta un delta viļņu aktivitāte)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnās sistēmas traucējumi

Spectrila var izraisīt dažādu klašu imūnglobulīnu (IgG, IgM, IgE) antivielu veidošanos. Šīs antivielas var izraisīt klīniskas alerģiskas reakcijas, inaktivēt asparagināzes enzimatisko aktivitāti vai paātrināt asparagināzes elimināciju.

Alerģiskās reakcijas var izpausties kā pietvīkums, izsitumi, sāpes (sāpes locītavās, sāpes mugurā un sāpes vēderā), hipotensija, tūska/angioedēma, nātrene, aizdusa, bronhospazmas līdz pat anafilaktiskajam šokam.

Alerģisko reakciju rašanās varbūtība palielinās līdz ar ievadīto devu skaitu, tomēr ļoti retos gadījumos reakcijas var rasties pēc asparagināzes pirmās devas lietošanas. Lielāko daļu paaugstinātas jutības reakciju pret asparagināzi novēro turpmākajos ārstēšanas posmos (atkārtota indukcijas terapija, atlikta intensifikācijas terapija).

Klīniskā pētījumā bērniem ar jaundiagnosticētu ALL (pētījums MC-ASP.5/ALL) novēroja turpmāk norādīto alerģisko reakciju biežumu (2. tabula).

2. tabula. Alerģisko reakciju biežums pacientiem (MC-ASP.5/ALL; drošuma analīzes kopa)

Ārstēšanas grupa	Spectrila	Atsauces asparagināze
Pacientu skaits	97	101
Alerģiskās reakcijas 12 stundu laikā pēc asparagināzes infūzijas indukcijas terapijas laikā	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Jebkāds alerģisks notikums* 24 stundu laikā pēc asparagināzes infūzijas indukcijas terapijas laikā	16 (16%)	24 (24%)
* Tai skaitā visas alerģiskās reakcijas 12 stundu laikā pēc asparagināzes infūzijas un visi nevēlamie notikumi, kas apzīmēti ar ar CTCAE terminu sinkope (ģībšana), hipotensija, izsitumi, pietvīkums, nieze, aizdusa, reakcija injekcijas vietā vai elpceļu obstrukcija 24 stundu laikā pēc asparagināzes infūzijas		

Ārstēšanas laikā ar Spectrila (pētījums MC-ASP.6/INF) nevienam no 12 zīdaiņiem, kuru vecums bija < 1 gads, nenovēroja alerģiskas reakcijas.

Ja parādās alerģijas simptomi, Spectrila ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Pētījumā bērniem/pusaudžiem 1–18 gadu vecumā ar jaundiagnosticētu ALL (pētījums MC-ASP.5/ALL) līdz indukcijas terapijas 33. dienai 10 pacientiem Spectrila grupā (10,3%) un 9 pacientiem atsauces grupā (8,9%) bija pozitīvi antivielu pret asparagināzi analīžu rezultāti vismaz vienā laika punktā.

Līdzīgai pacientu proporcijai abās grupās izveidojās antivielas pret asparagināzi pirms pēcindukcijas terapijas fāzes uzsākšanas (54,6% Spectrila grupā salīdzinājumā ar 52,5% atsauces *E. coli* asparagināzes grupā). Lielākā daļa antivielu pret asparagināzi veidojās laika posmā no pēdējās asparagināzes infūzijas 33. dienā līdz pēcindukcijas terapijas uzsākšanai 79. dienā.

Nevienam no 12 zīdaiņiem, kuru vecums bija < 1 gads, ārstēšanas laikā ar Spectrila (pētījums MC-ASP.6/INF) neatklāja antivielas pret asparagināzi.

Hipotireoze

Saņemti ziņojumi par pārejošu sekundāru hipotireozi, ko, iespējams, izraisīja tiroksīnu saistošā globulīna līmeņa pazemināšanās serumā asparagināzes izraisītas olbaltumvielu sintēzes inhibīcijas dēļ.

Hipoalbuminēmija

Ar asparagināzi ārstētiem pacientiem olbaltumvielu sintēzes traucējumu rezultātā ļoti bieži pazeminās olbaltumvielu (īpaši albumīna) līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipoalbuminēmijas dēļ var veidoties tūska.

Dislipidēmija

Ar asparagināzi ārstētiem pacientiem ļoti bieži novēro vieglas līdz vidēji izteiktas lipīdu līmeņa asinīs izmaiņas (piemēram, paaugstināts vai pazemināts holesterīna līmenis, paaugstināts triglicerīdu līmenis,

paaugstināta L₂B₂L frakcija un pazemināts ZBL līmenis, paaugstināta lipoproteīnu lipāzes aktivitāte), kas vairākumā gadījumu norit bez klīniskiem simptomiem. Vienlaicīga glikokortikoīdu lietošana var būt veicinošs faktors. Tomēr retos gadījumos ziņots par smagu hipertrigliceridēmiju (triglicerīdi > 1 000 mg/dl), kas paaugstina akūta pankreatīta attīstības risku. Ar asparagināzi saistīta hiperlipidēmija jārstē atkarībā no tās smaguma un klīniskajiem simptomiem.

Hiperamonēmija

Pacientiem, kuri ārstēti ar asparagināzi saturošas terapijas protokoliem, retāk ziņots par hiperamonēmiju, īpaši tad, ja pacientiem ir arī aknu darbības traucējumi. Ļoti retos gadījumos ziņots par smagu hiperamonēmiju, kas var izraisīt neiroloģiskus traucējumus, piemēram, epileptiskas lēkmes un komu.

Hiperglikēmija un hipoglikēmija

Terapijas laikā ar asparagināzi ļoti bieži novēro aizkuņģa dziedzera endokrīnās funkcijas izmaiņas, kas galvenokārt izpaužas kā hiperglikēmija. Šīs blakusparādības parasti ir pārejošas. Retos gadījumos ziņots par diabētisko ketoacidozi.

Ar asparagināzi ārstētiem pacientiem bieži novērota hipoglikēmija, pārsvarā bez klīniskiem simptomiem. Šīs reakcijas attīstības mehānisms nav zināms.

Nervu sistēmas traucējumi

Nevēlamās, ar centrālo nervu sistēmu saistītās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar asparagināzi, ietver EEG izmaiņas, epileptiskas lēkmes, reiboni, miegainību, komu un galvassāpes.

Šo nervu sistēmas traucējumu cēloņi nav skaidri. Iespējams, ir jāizslēdz hiperamonēmija un venozo sinusu tromboze.

Retos gadījumos asparagināzi saturošu shēmu lietošanas laikā novērots AMLS.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar asparagināzi saturošas terapijas shēmām, ļoti bieži novērota slikta dūša/vemšana, kas parasti ir viegla. Ziņots arī par anoreksiju, ēstgribas zudumu, krampjveida sāpēm vēderā, caureju un ķermeņa masas zudumu.

Akūts pankreatīts attīstījās mazāk nekā 10% pacientu. Retos gadījumos rodas hemorāģisks vai nekrotisks pankreatīts. Saņemti atsevišķi ziņojumi par letāliem iznākumiem. Literatūrā aprakstīti daži asparagināzes izraisīta parotīta gadījumi.

Pediatriskā populācija

Dati par Spectrila drošumu zīdaiņiem, kuru vecums ir < 1 gads, ir ierobežoti.

Pieaugušie un citas īpašas pacientu grupas

Pieaugušajiem un bērniem novēro pēc rakstura identiskas asparagināzes izraisītas blakusparādības, tomēr dažas no šīm blakusparādībām (piemēram, trombembolijas notikumi) biežāk rodas pieaugušiem pacientiem nekā pediatriskai populācijai.

Biežāku blakusslimību, piemēram, aknu un/vai nieru darbības traucējumu, dēļ > 55 gadus veciem pacientiem asparagināzes terapijas panesamība parasti ir sliktāka nekā pediatriskiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par asparagināzes pārdozēšanas gadījumiem ar klīniskiem simptomiem. Speciāla antidota nav. Ārstēšana ir simptomātiska un atbalstoša.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX02

Darbības mehānisms

Asparagināze hidrolizē asparagīnu par aspartāmskābi un amonjaku. Salīdzinājumā ar normālām šūnām limfoblastiska audzēja šūnām ir ļoti ierobežota spēja sintezēt asparagīnu būtiski mazākas asparagīna sintēzes ekspresijas dēļ. Tāpēc tām nepieciešams asparagīns, kas difundē no ekstracelulārās telpas. Asparagīna izsīkums serumā, ko izraisa asparagināze, traucē olbaltumvielu sintēzi limfoblastiska audzēja šūnās, pasargājot lielāko daļu normālo šūnu. Asparagināze var būt toksiska arī normālām šūnām, kas ātri dalās un zināmā mērā ir atkarīgas no asparagīna eksogēnas piegādes. Asparagīna koncentrācijas gradienta dēļ starp ekstravaskulāro un intravaskulāro telpu asparagīna līmenis pēc tam samazinās arī ekstravaskulārajā telpā, piemēram, cerebrospinālajā šķidrumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskā pētījumā bērniem ar *de novo* ALL (pētījums MC-ASP.4/ALL) konstatēja, ka tūlīt pēc asparagināzes infūzijas beigām asparagīna vidējā koncentrācija serumā samazinājās no aptuvenās 40 µM koncentrācijas pirms devas lietošanas līdz koncentrācijai, kas mazāka par bioanalītiskās metodes kvantitatīvās noteikšanas apakšējo robežu (< 0,5 µM). Asparagīna vidējā koncentrācija serumā, kas mazāka par 0,5 µM, saglabājās no brīža tieši pēc asparagināzes pirmās infūzijas beigām līdz vismaz trīs dienām pēc pēdējās infūzijas. Pēc tam asparagīna līmenis serumā atkal paaugstinājās un 1–3 nedēļu laikā sasniedza normas līmeņa rādītājus.

Papildus asparagīnam asparagināze spēj sašķelt arī aminoskābi glutamīnu par glutamīnskābi un amonjaku, taču mazāk efektīvi. Asparagināzes klīniskajos pētījumos konstatēts, ka ietekme uz glutamīna līmeni ir tikai vidēji izteikta un pastāv ļoti liela atšķirība starp personām. Tūlīt pēc asparagināzes infūzijas beigām glutamīna līmenis serumā samazinājās ne vairāk kā par 50% salīdzinājumā ar aptuveno 400 µM koncentrāciju pirms devas, taču dažās stundās ātri sasniedza normas līmeņa rādītājus.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums bērniem/pusaudžiem 1–18 gadu vecumā ar de novo ALL

Spectrila efektivitāti un drošumu salīdzināja ar dabisku no *E. coli* iegūtu asparagināzi (atsauces zālēm) randomizētā, dubultaklā klīniskajā pētījumā (pētījums MC-ASP.5/ALL; pamatojoties uz ALL ārstēšanas protokolu DCOG ALL10) 199 bērniem/pusaudžiem 1–18 gadu vecumā ar *de novo* ALL. Pacienti saņēma 5 000 V/m² asparagināzes (Spectrila vai salīdzinājuma ar atsauces no *E. coli* iegūtu asparagināzi) indukcijas terapijas 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. un 33. dienā. Pēc indukcijas terapijas pacienti turpināja ārstēšanu ar ķīmijterapijas shēmām, kas ietvēra turpmāku ārstēšanu ar asparagināzēm.

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu rādītājs, kuriem indukcijas terapijas laikā tika sasniegts pilnīgs asparagīna izsīkums serumā (definēts kā asparagīna līmenis serumā, kas mazāks par kvantitatīvās noteikšanas apakšējo robežu (< 0,5 µM) visos laika punktos, nosakot no 12. līdz 33. dienai). Šī pētījuma mērķis bija pierādīt Spectrila līdzvērtīgumu atsauces no *E. coli* iegūtajai asparagināzei attiecībā uz primāro mērķa kritēriju.

Šajā pētījumā iegūtie rezultāti apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti (MC-ASP.5/ALL; pilna analīzes kopa)

Ārstēšanas grupa	Spectrila	Atsauces asparagināze
Pacientu skaits	98	101
Pilnīgs asparagīna izsīkums serumā		
Jā	93 (94,9%)	95 (94,1%)
Nē	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Nav novērtējams	3 (3,1%)	4 (4,0%)
Atšķirība (95% TI ^a); p vērtība ^b	0,8% (−6,25%; 8,04%); p = 0,0028	
Pilnīgs asparagīna izsīkums CSŠ		
Jā ^c	82 (83,7%)	88 (87,1%)
Nē	1 (1,0%)	6 (5,9%)
Nav novērtējams	15 (15,3%)	7 (6,9%)
Atšķirība (95% TI ^a)	−3,5% (−13,67%; 6,58%)	
Pilnīgas remisijas rādītājs indukcijas terapijas beigās		
Jā	90 (91,8%)	97 (96,0%)
Nē	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Nav novērtējams/nav zināms	6 (6,1%)	2 (2,0%)
Atšķirība (95% TI ^a)	−4,2% (−11,90%; 2,81%)	
MRS statuss indukcijas terapijas beigās		
MRS negatīvi	29 (29,6%)	32 (31,7%)
MRS pozitīvi	63 (64,3%)	60 (59,4%)
Nav novērtējams/nav zināms	6 (6,1%)	9 (8,9%)
Atšķirība (95% TI ^a)	−2,1% (−14,97%; 10,84%)	

TI = ticamības intervāls; CSŠ = cerebrospinalais šķidrums; MRS = minimāla reziduāla slimība.

^a Beznosacījumu precīzs ticamības intervāls, pamatojoties uz Chan un Zhang metodi.

^b Beznosacījumu precīzs līdzvērtīguma tests binominālām atšķirībām, pamatojoties uz ierobežotu maksimālās varbūtības novērtējumu.

^c Pacientus uzskatīja par tādiem, kuriem ir atbildes reakcija, ja asparagīna vērtības CSŠ protokola 33. dienā bija mazākas par kvantitatīvās noteikšanas apakšējo robežu.

Indukcijas terapijas laikā asparagināzei raksturīgās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības, piemēram, paaugstinātu aknu enzīmu/bilirubīna līmeni ($\geq$ III pakāpe pēc CTCAE: 44,3%, salīdzinot ar 39,6%), asiņošanu vai trombemboliju ($\geq$ II pakāpe pēc CTCAE: 2,1%, salīdzinot ar 4,0%) un neirotoksicitāti ($\geq$ III pakāpe pēc CTCAE: 4,1%, salīdzinot ar 5,9%) novēroja vienādi bieži abās grupās (Spectrila, salīdzinot ar atsauces zālēm).

Pētījums zīdaiņiem ar *de novo* ALL

Nekontrolētā klīniskā pētījumā (pētījums MC-ASP.6/INF) 12 zīdaiņus (vecuma mediāna [diapazons] pirmās infūzijas laikā: 6 mēneši [0,5–12,2 mēneši]) ar *de novo* ALL ārstēja ar Spectrila saskaņā ar protokolu INTERFANT-06. Pacienti saņēma asparagināzes devu 10 000 V/m², kas pielāgota pacienta vecumam lietošanas brīdī (< 6 mēneši: 6 700 V/m²; 6–12 mēneši: 7 500 V/m²; > 12 mēneši: 10 000 V/m²) indukcijas terapijas 15., 18., 22., 25., 29. un 33. dienā. Asparaginā izsīkums serumā bija pilnīgs 11 no 12 pacientiem (92%). Pēc indukcijas terapijas visiem 12 pacientiem (100%) bija pilnīga remisija.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Spectrila farmakokinētiskie rādītāji tika noteikti 7 pieaugušiem pacientiem pēc 5 000 V/m² intravenozas infūzijas.

Uzsūkšanās

Asparagināze neuzsūcas kuņģa-zarnu traktā, tāpēc Spectrila jāievada intravenozi.

Izkliede

Asparagināze izkļiedējas galvenokārt intravaskulārajā telpā. Vidējais izkļiedes tilpums (standarta novirze, SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos (V_{dss}) bija 2,47 l (0,45 l).

Asparagināze nešķērso hematoencefālisko barjeru nosakāmā daudzumā.

Maksimālās asparagināzes aktivitātes koncentrācijas serumā mediāna (diapazons) bija 2 324 V/l (1 625–4 819 V/l). Maksimālā asparagināzes aktivitāte serumā (C_{max}) tika sasniegta ar apmēram 2 stundu aizkavēšanos pēc infūzijas beigām.

Pēc asparagināzes devas 5 000 V/m² atkārtotas ievadīšanas ik pēc trim dienām zemākais asparagināzes aktivitātes līmenis serumā bija diapazonā no 108 līdz 510 V/l.

Biotransformācija

Asparagināzes metabolisms nav zināms, taču domājams, ka tas notiek, vielai sašķeļoties retikulohistiocitārajā sistēmā un ar seruma proteāžu līdzdalību.

Eliminācija

Asparagināzes aktivitātes serumā vidējais $\pm$ SN terminālais eliminācijas pusperiods bija $25,8 \pm 9,9$ h ar diapazonu no 14,2 līdz 44,2 h.

Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

Asparagināzes klīniskajos pētījumos vairākums pacientu sasniedza zemāko asparagināzes aktivitātes līmeni serumā, kas lielāks par 100 V/l, kas gandrīz vienmēr korelēja ar pilnīgu asparagīna izsīkumu serumā un cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). Pat tiem dažiem pacientiem, kuriem zemākais asparagināzes aktivitātes līmenis serumā bija 10–100 V/l diapazonā, parasti bija pilnīgs asparagīna izsīkums serumā un CSŠ.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskos rādītājus noteica 14 bērniem/pusaudžiem (2–14 gadus veciem) ar *de novo* ALL pēc 5 000 V/m² Spectrila lietošanas (pētījums MC-ASP.4/ALL). Rezultāti ir attēloti 4. tabulā.

4. tabula. Spectrila farmakokinētiskie rādītāji 14 bērniem/pusaudžiem

Rādītājs	Mediāna (diapazons)
Laukums zem līknes ($AUC_{0-72\text{ h}}$)	60 165 (38 627–80 764) V·h/l
Maksimālā koncentrācija serumā (C_{max})	3 527 (2 231–4 526) V/l
Laiks līdz C_{max}	0 (0–2) h
Eliminācijas pusperiods	17,33 (12,54–22,91) h
Kopējais klīrens	0,053 (0,043–0,178) l/h
Izkļiedes tilpums	0,948 (0,691–2,770) l

Asparagināzes zemākās aktivitātes serumā mediānu noteica 81 bērnam/pusaudzim ar *de novo* ALL trīs dienas pēc asparagināzes infūzijas (tieši pirms nākamās devas ievadīšanas) indukcijas terapijas laikā, un tā bija diapazonā no 168 līdz 184 V/l (pētījums MC-ASP.5/ALL).

Zemāko aktivitātes līmeni serumā noteica 12 zīdaiņiem (vecumā no dzimšanas līdz 1 gadam) ar *de novo* ALL (pētījums MC-ASP.6/INF). Asparagināzes zemākās aktivitātes serumā mediāna (diapazons) 18., 25. un 33. dienā bija attiecīgi 209 (42–330) V/l, 130 (6–424) V/l un 32 (1–129) V/l. Mazāka aktivitātes mediāna 33. dienā salīdzinājumā ar diviem iepriekšējiem mērījumiem bija daļēji tāpēc, ka šo pēdējo seruma paraugu paņēma 4 dienas pēc asparagināzes pēdējās infūzijas, nevis trīs dienas, kā pārējos gadījumos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos atkārtotās devas toksicitātes un drošuma farmakoloģijas pētījumos ar žurkām iegūtie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot vieglu, taču nozīmīgu salurētisku iedarbību, lietojot devas, kas mazākas par ieteicamo devu pacientiem ar ALL. Turklāt palielinājās urīna pH vērtība un nieru relatīvā masa, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Atbilstoši publicētajiem datiem par asparagināzi, tās mutagēnā, klastogēnā iedarbība un iespējamā kancerogenitāte ir niecīga.

Asparagināze izraisīja malformāciju (tai skaitā centrālās nervu sistēmas, sirds un skeleta sistēmas) un augļa nāves gadījumu skaita pieaugumu vairākām sugām, tai skaitā pelēm, žurkām un/vai trušiem, lietojot devas, kas ir līdzīgas klīniski ieteicamajām vai lielākas par tām (pamatojoties uz V/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Sagatavots un atšķaidīts šķīdums

Pierādīts, ka ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte 2 °C–8 °C temperatūrā saglabājas 2 dienas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbilst lietotājs, un uzglabāšanas laiks parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, ja sagatavošana/atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsains 20 ml stikla flakons (I klases stikls), noslēgts ar butilgumijas aizbāzni, alumīnija noslēgu un noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 10 000 vienības asparagināzes.

Katrā iepakojumā ir 1 vai 5 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lai izšķīdinātu pulveri, gar flakona iekšējo sienīņu ar injekciju šļirci uzmanīgi ievada 3,7 ml ūdens injekcijām (neievadīt tieši uz pulvera vai pulverī). Saturu izšķīdina, flakonu lēni grozot (nepieļaut putu veidošanos kratot). Sagatavotais šķīdums var būt nedaudz opalescējošs.

Aprēķināto asparagināzes daudzumu izšķīdina vēl 50 – 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 24. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spectrila 10 000 V pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
asparagināze (*asparaginase*)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā pulvera flakonā ir 10 000 vienības asparagināzes.
Pēc sagatavošanas 1 mililitrā šķīduma ir 2 500 vienības asparagināzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: saharoze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc papildu atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz:

Pierādīts, ka lietošanas stabilitāte 2 °C–8 °C temperatūrā saglabājās 2 dienas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1072/001 (1 flakons)

EU/1/15/1072/002 (5 flakoni)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Spectrila 10 000 V pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
asparagināze (*asparaginase*)

TIKAI intravenozai lietošanai.

Intravenozai lietošanai pēc papildu atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Spectrila 10 000 V pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošana asparagināze (asparaginase)

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Spectrila un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Spectrila saņemšanas
3. Kā lietot Spectrila
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Spectrila
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Spectrila un kādam nolūkam to lieto

Spectrila satur asparagināzi – enzīmu, kas traucē vēža šūnu augšanai nepieciešamo dabisko vielu veidošanos. Visām šūnām, lai dzīvotu, nepieciešama aminoskābe, ko sauc par asparagīnu. Normālas šūnas asparagīnu sev var saražot pašas, turpretim dažas vēža šūnas to nevar. Asparagināze pazemina asparagīna līmeni asins vēža šūnās un aptur vēža augšanu.

Spectrila izmanto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar akūtu limfoblastisko leikēmiju (ALL), kas ir asins vēža veids. Spectrila izmanto kā kombinētas terapijas sastāvdaļu.

2. Kas Jums jāzina pirms Spectrila saņemšanas

Spectrila nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret asparagināzi vai citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir asins recēšanas traucējumi (piemēram, hemofilija);
- ja Jums iepriekšējas ārstēšanas ar asparagināzi laikā ir bijusi smaga asiņošana (hemorāģija) vai smagi asins recēšanas traucējumi (tromboze).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Spectrila saņemšanas konsultējiēt ar ārstu vai medmāsu.

Ārstējiēt ar Spectrila, var rasties šādas dzīvībai bīstamas situācijas:

- smags aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts);
- aknu darbības traucējumi;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni;
- asins recēšanas traucējumi (asiņošana vai asins recekļu veidošanās);
- augsts cukura līmenis asinīs.

Pirms ārstēšanas ar Spectrila un tās laikā ārsts veiks asins analīzes.

Ja rodas smagi aknu darbības traucējumi, ārstēšana ar Spectrila nekavējiēt jāpārtrauc.

Ja parādās alerģijas simptomi, Spectrila intravenoza ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc. Jums var nozīmēt pretalerģijas zāles un, ja nepieciešams, zāles asinsrites stabilizēšanai. Vairumā gadījumu ārstēšanu var turpināt, nomainot zāles pret citām zālēm, kas satur atšķirīgus asparagināzes veidus.

Lai samazinātu asiņošanas vai asins recekļu veidošanās (trombozes) risku, asins recēšanas traucējumu gadījumā Jums var būt nepieciešama svaigas plazmas vai noteikta veida olbaltumvielu (antitrombīna III) lietošana.

Ja ir augsts cukura līmenis asinīs, var būt nepieciešama ārstēšana ar intravenozi ievadāmiem šķīdumiem un/vai insulīnu.

Atgriezeniskas mugurējas leikoencefalopātijas sindroma (kam raksturīgas galvassāpes, apjukums, epileptiskas lēkmes un redzes zudums) gadījumā var būt nepieciešama asinsspiedienu pazeminošu zāļu lietošana, bet ja ir epileptiskas lēkmes – ārstēšana ar pretepilepsijas zālēm.

Citas zāles un Spectrila

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir svarīgi, jo Spectrila var pastiprināt citu zāļu blakusparādības, ietekmējot aknu darbību, kurai ir liela nozīme zāļu izvadīšanā no organisma.

Turklāt īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat arī kādas no šīm zālēm:

- vinkristīnu (lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai), jo vinkristīna un asparagināzes vienlaicīga lietošana var paaugstināt noteiktu blakusparādību risku. Lai no tā izvairītos, vinkristīnu parasti lieto 3–24 stundas pirms asparagināzes;
- glikokortikoidus (pretiekaisuma zāles, kas samazina imūnās sistēmas atbildes reakciju), jo glikokortikoidu un asparagināzes vienlaicīga lietošana var pastiprināt asins recekļu veidošanos (tromboze);
- zāles, ko lieto asins recēšanas aizkavēšanai, piemēram, antikoagulantus (piemēram, varfarīnu un heparīnu), dipiridamolu, acetilsalicilskābi vai zāles sāpju un iekaisuma ārstēšanai, jo asparagināzes lietošana kopā ar šīm zālēm var palielināt asiņošanas risku;
- zāles, kas metabolizējas aknās (piemēram, paracetamolu, acetilsalicilskābi, tetraciklīnu), jo var paaugstināties blakusparādību risks;
- asparagināze var ietekmēt metotreksāta vai citarabīna (lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai) efektivitāti:
 - ja asparagināzi lieto pēc šīm zālēm, to iedarbība var pastiprināties,
 - ja asparagināzi lieto pirms šīm zālēm, to iedarbība var pavājināties;
- zāles, kas var negatīvi ietekmēt aknu darbību (piemēram, paracetamolu, acetilsalicilskābi, tetraciklīnu), jo šo negatīvo ietekmi var pastiprināt paralēla ārstēšana ar asparagināzi;
- zāles, kas var nomākt kaulu smadzeņu darbību (piemēram, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, metotreksātu), jo šo ietekmi var pastiprināt asparagināzes paralēla lietošana. Jums var būt lielāka nosliece uz infekcijām;
- citas pretvēža zāles, jo tās var veicināt pārāk liela daudzuma urīnskābes izdalīšanos, asparagināzei iznīcinot audzēja šūnas.

Vakcinācija

Vienlaicīga vakcinācija ar dzīvām vakcīnām var paaugstināt smagas infekcijas risku. Tāpēc Jūs nedrīkstat saņemt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām, kamēr nav pagājuši vismaz 3 mēneši pēc Spectrila terapijas beigām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Dati par asparagināzes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Spectrila grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar asparagināzi. Nav zināms, vai asparagināze izdalās cilvēka pienā. Tāpēc, barojot bērnu ar krūti, Spectrila lietot nedrīkst.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat sievietē, Jums jālieto kontracepcijas līdzekļi vai jāatturas no dzimumattiecībām ķīmijterapijas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Tā kā nevar izslēgt perorālo kontracepcijas līdzekļu sastāvdaļu un asparagināzes netiešu mijiedarbību, perorālie kontracepcijas līdzekļi nav uzskatāmi par pietiekami drošiem. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto cita kontracepcijas metode, nevis perorālie kontracepcijas līdzekļi.

Ja esat vīrietis, Jums jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, lai ārstēšanas laikā ar Spectrila un 4 mēnešus pēc pēdējās devas Jūsu partnerei neiestātos grūtniecība.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, kamēr lietojat šīs zāles, jo tās var izraisīt miegainību, nogurumu vai apjukumu.

3. Kā lietot Spectrila

Spectrila sagatavo un ievada veselības aprūpes speciālists. Ārsts izlems, kādu devu Jūs saņemsiet. Deva ir atkarīga no ķermeņa virsmas laukuma (KVL), ko aprēķina pēc Jūsu auguma garuma un ķermeņa masas.

Spectrila ievada vēnā. Parasti tās lieto kopā ar citām pretvēža zālēm. Ārstēšanās ilgums ir atkarīgs no konkrētā ķīmijterapijas protokola, ko izmanto Jūsu slimības ārstēšanai.

Lietošana pieaugušajiem

Ieteicamā Spectrila deva pieaugušajiem ir 5 000 V uz m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL), ko ievada ik pēc trim dienām.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

1–18 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ieteicamā deva ir 5 000 V uz m² KVL, ko ievada ik pēc trim dienām.

Ieteicamā deva 0–12 mēnešus veciem zīdaiņiem:

- jaunāki par 6 mēnešiem: 6 700 V/m² KVL;
- 6–12 mēneši: 7 500 V/m² KVL.

Ja esat saņēmis Spectrila vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka saņēmt pārāk daudz Spectrila, pēc iespējas ātrāk pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

Asparagināzes pārdozēšanas gadījumi, kas izraisījuši jebkādas pārdozēšanas pazīmes, līdz šim nav zināmi. Ja nepieciešams, ārsts ārstēs Jums radušos simptomus un nodrošinās balstterapiju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam un pārtrauciet Spectrila lietošanu, ja Jums rodas:

- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras sāpes vēderā un mugurā;
- smagi aknu darbības traucējumi (nosaka laboratoriskās analīzēs);
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā smaga alerģiska reakcija (anafilaktiskais šoks), pietvīkums, izsitumi, zems asinsspiediens, sejas un rīkles pietūkums, nātrene, elpas trūkums;
- asins recēšanas traucējumi, piemēram, asiņošana, diseminēta intravazāla koagulācija (DIK) vai asins recekļu veidošanās (tromboze);
- augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija).

Citu blakusparādību saraksts atbilstoši to sastopamības biežumam norādīts turpmāk.

Ļoti biežas blakusparādības (var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša (nelabums), vemšana, sāpes vēderā vai ūdeņaina vēdera izeja (caureja);
- šķidruma uzkrāšanās (tūska);
- nogurums;
- novirzes laboratorisko analīžu rezultātos, tai skaitā olbaltumvielu līmeņa asinīs izmaiņas, tauku līmeņa asinīs vai aknu enzīmu rādītāju izmaiņas, vai augsts urīnvielas līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības (var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- neliela vai vidēji izteikta visu asins šūnu skaita samazināšanās;
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā sēkšana (bronhospazma) vai apgrūtināta elpošana;
- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija);
- ēstgribas zudums vai ķermeņa masas samazināšanās;
- depresija, halucinācijas vai apjukums;
- nervozitāte (fizisks nemiers) vai miegainība;
- izmaiņas elektroencefalogrammā (galvas smadzeņu elektriskās aktivitātes pieraksts);
- augsts amilāzes un lipāzes līmenis asinīs;
- sāpes (sāpes mugurā, sāpes locītavās, sāpes vēderā).

Retākas blakusparādības (var novērot līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- augsts urīnskābes līmenis asinīs (hiperurikēmija);
- augsts amonjaka līmenis asinīs (hiperamonēmija);
- galvassāpes.

Reti (var novērot ne līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- diabētiskā ketoacidoze (nekontrolēta cukura līmeņa asinīs izraisīta komplikācija);
- epileptiskas lēkmes, smagi samaņas traucējumi, tai skaitā koma un insults;
- atgriezeniskas mugurējas leikoencefalopātijas sindroms (stāvoklis, kam raksturīgas galvassāpes, apjukums, epileptiskas lēkmes un redzes zudums);
- siekalu dziedzeru iekaisums (parotīts);
- holestāze (nosprostota žults plūsma no aknām);
- dzelte;
- aknu šūnu sairšana (aknu šūnu nekroze);
- aknu mazspēja, kas var izraisīt nāvi.

Ļoti reti (var novērot līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- pavājināta vairogdziedzera vai epitēlijķermenīšu darbība;
- viegla roku pirkstu trīce (drebēšana);
- aizkuņģa dziedzera pseidocistas (šķidruma uzkrāšanās pēc akūta aizkuņģa dziedzera iekaisuma).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- infekcijas;
- taukainas aknas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Spectrila

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavots šķīdums ir stabils, uzglabājot to 2 dienas 2 °C – 8 °C temperatūrā. Ja zāles neizlieto nekavējoties, lai nodrošinātu zāļu sterilitāti, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, kas sagatavo šīs zāles. Uzglabāšanas laiks parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Spectrila satur

- Aktīvā viela ir asparagināze. Vienā pulvera flakonā ir 10 000 vienības asparagināzes. Pēc sagatavošanas vienā mililitrā šķīduma ir 2 500 vienības asparagināzes.
- Cita sastāvdaļa ir saharoze.

Spectrila ārējais izskats un iepakojums

Spectrila pieejams kā pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Pulveris ir baltā krāsā, un tas tiek piegādāts caurspīdīgā stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un alumīnija noslēgu ar noņemamu plastmasas vāciņu.

Spectrila pieejams iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

Tel.: +49-4103-8006-0

Fakss: +49-4103-8006-100

E-pasts: contact@medac.de

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Spectrila drīkst lietot tikai ārsti, kuriem ir pieredze darbā ar šādiem ārstēšanas protokoliem.

Ieteicamie kontroles izmeklējumi un drošuma pasākumi

Pirms terapijas uzsākšanas jānosaka bilirubīns, aknu transamināzes un koagulācijas rādītāji (parciālā tromboplastīna laiks [PTL], protrombīna laiks [PL], antitrombīns, fibrinogēns un D-dimēri).

Pēc asparagināzes ievadīšanas ieteicams rūpīgi kontrolēt bilirubīna, aknu transamināžu koncentrāciju, glikozes līmeni asinīs/urīnā, koagulācijas rādītājus (PTL, PL, antitrombīnu III, fibrinogēnu un D-dimērus), amilāzes, lipāzes, triglicerīdu un holesterīna koncentrāciju.

Akūts pankreatīts

Ārstēšana ar asparagināzi jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās akūts pankreatīts. Akūts pankreatīts attīstījās mazāk nekā 10% pacientu. Retos gadījumos rodas hemorāģisks vai nekrotisks pankreatīts. Saņemti atsevišķi ziņojumi par letāliem iznākumiem. Klīniskie simptomi ietver sāpes vēderā, slikto dūšu, vemšanu un anoreksiju. Amilāzes un lipāzes līmenis serumā parasti ir paaugstināts, lai gan dažiem pacientiem olbaltumvielu sintēzes traucējumu dēļ tas var būt normāls. Pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju ir augstāks akūta pankreatīta veidošanās risks. Šādus pacientus turpmāk nedrīkst ārstēt ar jebkādu asparagināzes preparātu.

Hepatotoksicitāte

Retos gadījumos aprakstīti smagi aknu darbības traucējumi, tai skaitāolestāze, dzelte, aknu nekroze un aknu mazspēja ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. un 4.5. apakšpunktu). Aknu darbības rādītāji rūpīgi jākontrolē gan pirms ārstēšanas ar rekombinanto asparagināzi, gan tās laikā.

Ārstēšana ar asparagināzi jāpārtrauc, ja pacientiem rodas smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīns > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu [NAR]; transamināzes > 10 reizes pārsniedz NAR), smaga hipertrigliceridēmija, hiperglikēmija vai koagulācijas traucējumi (piemēram, venozo sinusu tromboze, smaga asiņošana).

Alerģija un anafilakse

Smagu anafilaktisku reakciju riska dēļ asparagināzi nedrīkst ievadīt intravenozas *bolus* injekcijas veidā. Ja parādās alerģijas simptomi, asparagināzes ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša terapija, kas var ietvert antihistamīna līdzekļu un kortikosteroīdu lietošanu.

Koagulācijas traucējumi

Olbaltumvielu sintēzes inhibīcijas dēļ (II, V, VII, VIII un IX faktora, C un S proteīnu, antitrombīna III [AT III] pavājināta sintēze), ko izraisa asparagināze, iespējami koagulācijas traucējumi, kas var izpausties kā tromboze, diseminēta intravazāla koagulācija (DIK) vai asiņošana. Šķiet, ka trombozes risks ir augstāks par asiņošanas risku. Aprakstītas arī ar centrālo venozo katetru lietošanu saistītas simptomātiskas trombozes. Svarīgi pirms ārstēšanas ar asparagināzi un tās laikā bieži kontrolēt koagulācijas rādītājus. Gadījumos, kad ir pazemināts AT III, jākonsultējas ar speciālistu.

Hiperglikēmisk stāvokļi

Samazinātas insulīna veidošanās dēļ asparagināze var izraisīt hiperglikēmiju. Turklāt tā var samazināt insulīna sekrēciju aizkuņģa dziedzera β šūnās un pasliktināt insulīna receptoru darbību. Sindroms parasti izzūd pats. Tomēr retos gadījumos var rasties diabētiskā ketoacidoze. Vienlaicīga ārstēšana ar kortikosteroīdiem veicina šādu iedarbību. Regulāri jākontrolē glikozes līmenis serumā un urīnā un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pretaudzēju līdzekļi

Asparagināzes izraisītas audzēja šūnu bojāejas rezultātā var atbrīvoties liels daudzums urīnskābes, kas izraisa hiperurikēmiju. Citu pretaudzēju līdzekļu vienlaicīga lietošana veicina šādu iedarbību. Intensīva urīna sārmīnāšana un allopurinola lietošana var novērst urātu nefropātijas veidošanos.

Glikokortikoīdi

Asparagināzes un prednizona indukcijas terapijas laikā augstāku trombozes risku novēroja bērniem ar ģenētiskiem trombozes riska faktoriem (V faktora G1691A mutācijām, protrombīna G20210A variāciju, metilēntetrahidrofolāta reduktāzes [MTHFR] T677T genotipu, palielinātu lipoproteīna A koncentrāciju, hiperhomocistīnēmiju).

Kontracepcijas līdzekļi

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un 7 mēnešus pēc asparagināzes lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Tā kā nevar izslēgt perorālo kontracepcijas līdzekļu sastāvdaļu un asparagināzes netiešu mijiedarbību, perorālie kontracepcijas līdzekļi nav uzskatāmi par pietiekami drošiem šādās klīniskās situācijās. Vīriešiem, laikā, kamēr tiek lietota asparagināze un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas, ir jāizmanto efektīvi kontracepcijas līdzekļi un ieteicams nekļūt par bērna tēvu.

Filadelfijas hromosomas pozitīvi pacienti

Spectrila efektivitāte un drošums, lietojot Filadelfijas hromosomas pozitīviem pacientiem, nav pierādīts.

Asparagināzes aktivitāte

Lai izslēgtu asparagināzes aktivitātes paaugstināšanos, var noteikt asparagināzes aktivitātes līmeni serumā vai plazmā. Līmeni vēlama noteikt trīs dienas pēc asparagināzes pēdējās lietošanas reizes, t. i., parasti tieši pirms nākamās asparagināzes devas lietošanas. Zems asparagināzes aktivitātes līmenis bieži sastopams kopā ar antivielām pret asparagināzi. Šādos gadījumos jāapsver pāreja uz citu asparagināzes preparātu. Vispirms jākonsultējas ar speciālistu.

Hipoalbuminēmija

Olbaltumvielu sintēzes traucējumu dēļ ar asparagināzi ārstētiem pacientiem ļoti bieži samazinās olbaltumvielu (it īpaši albumīna) līmenis serumā. Tā kā seruma olbaltumvielas ir nozīmīgas dažu aktīvo vielu saistīšanai un transportēšanai, regulāri jākontrolē olbaltumvielu līmenis serumā.

Hiperamonēmija

Visiem pacientiem, kuriem rodas neizskaidrojami neiroloģiski simptomi vai smaga un ilgstoša vemšana, jānosaka amonjaka līmenis plazmā. Hiperamonēmijas ar smagiem klīniskiem simptomiem gadījumā jāveic terapeitiski un farmakoloģiski pasākumi, kas strauji samazina amonjaka līmeni plazmā (piemēram, olbaltumvielu ierobežošana un hemodialīze), novērš kataboliskos procesus un paātrina slāpekli saturošo metabolisma galaproduktu izvadīšanu, kā arī jākonsultējas ar speciālistu.

Atgriezeniskas mugurējās leukoencefalopātijas sindroms

Retos gadījumos, lietojot jebkuru asparagināzes preparātu, var rasties atgriezeniskas mugurējās leukoencefalopātijas sindroms (AMLS). Magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) šim sindromam raksturīgi atgriezeniski (no dažām dienām līdz mēnešiem) bojājumi/tūska galvenokārt galvas smadzeņu mugurējā reģionā. AMLS simptomi galvenokārt ietver paaugstinātu asinsspiedienu, epileptiskas lēkmes, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas un akūtas redzes traucējumus (galvenokārt kortikāls aklums vai homonīma hemianopsija). Nav skaidrs, vai AMLS izraisa asparagināze, vienlaicīga lietotās zāles vai blakusslimības.

AMLS ārstē simptomātiski, ieskaitot pasākumus jebkādu epileptisko lēkmju ārstēšanai. Var būt nepieciešams pārtraukt vienlaicīgi nozīmēto imūnsupresantu lietošanu vai samazināt to devu. Jākonsultējas ar speciālistu.

Rīkošanās

Lai izšķīdinātu pulveri, **gar flakona iekšējo sienīņu** ar injekciju šļirci **uzmanīgi ievada** 3,7 ml ūdens injekcijām (neievadīt tieši uz pulvera vai pulverī). Saturu izšķīdina, flakonu lēni grozot (nepieļaut putu veidošanos kratot). Gatavais šķīdums var būt nedaudz opalescējošs.

Aprēķināto asparagināzes daudzumu izšķīdina vēl 50 – 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām.

Lietošanas veids

Tikai intravenozai lietošanai. Pacientam dienā nepieciešamais asparagināzes daudzums jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām līdz galīgajam tilpumam 50 – 250 ml.

Ievadīšanas ilgums

Atšķaidītais asparagināzes šķīdums infūzijas veidā jāievada 0,5 – 2 stundās.
Asparagināzi nedrīkst ievadīt *bolus* veidā.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.