

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spectrila 10.000 E poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat 10.000 eenheden asparaginase\*.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 2.500 eenheden asparaginase.

Eén eenheid (E) wordt gedefinieerd als de hoeveelheid enzym die nodig is om één  $\mu\text{mol}$  ammoniak per minuut vrij te geven bij een pH van 7,3 en bij 37°C.

\*Vervaardigd met recombinant-DNA-technologie in cellen van *Escherichia coli*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Spectrila is geïndiceerd als onderdeel van antineoplastische combinatietherapie voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 18 jaar en bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Spectrila moet worden voorgeschreven en toegediend door artsen en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaren zijn in het gebruik van antineoplastische producten. Het mag alleen worden gegeven in een ziekenhuisomgeving waar geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar is.

#### Dosering

Doorgaans wordt Spectrila gebruikt als onderdeel van protocollen voor combinatiechemotherapie met andere antineoplastische middelen (zie ook rubriek 4.5).

#### *Volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar*

De aanbevolen intraveneuze dosering asparaginase is 5.000 eenheden per vierkante meter ( $\text{E}/\text{m}^2$ ) lichaamsoppervlakte (BSA), elke derde dag gegeven.

De behandeling kan worden opgevolgd op basis van de dalwaarde van asparaginaseactiviteit in serum die drie dagen na toediening van Spectrila wordt gemeten. Indien de waarden van asparaginaseactiviteit de beoogde waarden niet bereiken, kan worden overwogen om over te schakelen op een andere asparaginasebereiding (zie rubriek 4.4).

#### *Kinderen in de leeftijd van 0 - 12 maanden*

Op basis van beperkte gegevens is de aanbevolen dosis bij zuigelingen als volgt:

- leeftijd jonger dan 6 maanden: 6.700  $\text{E}/\text{m}^2$  BSA,
- leeftijd 6 - 12 maanden: 7.500  $\text{E}/\text{m}^2$  BSA.

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Spectrila bij volwassenen.

Er zijn zeer beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Spectrila tijdens de behandelingsfasen na inductie.

### *Speciale populaties*

#### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast.

#### Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Spectrila mag echter niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

#### Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor de behandeling van patiënten ouder dan 65 jaar.

#### Wijze van toediening

Spectrila is uitsluitend bestemd voor toediening via een intraveneuze infusie.

De dagelijkse hoeveelheid Spectrila die nodig is per patiënt kan worden verdund in een eindvolume van 50 - 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. De verdunde oplossing van asparaginase kan worden geïnfundeed over een periode van 0,5 tot 2 uur.

Asparaginase mag niet worden toegediend als een bolusdosis.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een natieve (niet-gepegyleerde) bereiding van *E. coli*-asparaginase of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Pancreatitis.
- Ernstige leverfunctiestoornis (bilirubine > 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]; transaminasen > 10 maal ULN).
- Vooraf bestaande, bekende coagulopathie (bijvoorbeeld hemofilie).
- Voorgeschiedenis van pancreatitis, ernstige hemorragie of ernstige trombose bij voorafgaande therapie met asparaginase.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

#### Algemene informatie en monitoring

De volgende levensbedreigende situaties kunnen zich voordoen tijdens behandeling met asparaginase bij patiënten van alle leeftijdsgroepen:

- acute pancreatitis,
- hepatotoxiciteit,
- anafylaxie,
- stollingsstoornissen, met inbegrip van symptomatische trombose die verband houdt met het gebruik van centrale veneuze katheters,
- hyperglykemische aandoeningen.

Voordat therapie wordt ingesteld, moeten bilirubine, levertransaminasen en stollingsparameters (bijv. partiële tromboplastinetijd [PTT], protrombinetijd [PT], antitrombine III en fibrinogeen) worden bepaald.

Na toediening van een asparaginasebereiding wordt nauwlettende controle van bilirubine, levertransaminasen, glucosespiegel in bloed/urine, stollingsparameters (bijv. PTT, PT, antitrombine III, fibrinogeen en D-dimeer), amylase, lipase, triglyceriden en cholesterol aanbevolen.

### Acute pancreatitis

De behandeling met asparaginase moet worden gestaakt bij patiënten die acute pancreatitis ontwikkelen. Acute pancreatitis heeft zich voorgedaan bij minder dan 10% van de patiënten. In zeldzame gevallen treedt hemorragische of necrotiserende pancreatitis op. Er zijn geïsoleerde gevallen met fatale afloop gemeld. Klinische symptomen bestaan uit abdominale pijn, nausea, braken en anorexie. Doorgaans zijn de amylase- en lipasewaarden in serum verhoogd, hoewel ze bij sommige patiënten normaal kunnen zijn als gevolg van een verstoorde eiwitsynthese. Patiënten met ernstige hypertriglyceridemie lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Deze patiënten mogen niet verder worden behandeld met een asparaginasebereiding (zie ook rubriek 4.3 en 4.8).

### Hepatotoxiciteit

In zeldzame gevallen is een ernstige leverfunctiestoornis beschreven, met inbegrip van cholestase, icterus, levernecrose en leverfalen met fatale afloop (zie rubriek 4.8 en 4.5). Leverparameters moeten nauwlettend worden gecontroleerd vóór en tijdens behandeling met asparaginase.

De behandeling met asparaginase moet worden onderbroken als patiënten een ernstige leverfunctiestoornis ontwikkelen (bilirubine > 3 maal de bovengrens van normaal [ULN]; transaminasen > 10 maal ULN), ernstige hypertriglyceridemie, hyperglykemie of een stollingsstoornis (bijvoorbeeld veneuze sinustrombose, ernstige bloeding).

### Allergie en anafylaxie

Vanwege het risico van ernstige anafylactische reacties mag asparaginase niet worden toegediend als intraveneuze bolusinjectie.

Een voorafgaande intracutane test of een kleine intraveneuze testdosis kan worden gebruikt. Met beide procedures kan echter niet nauwkeurig worden voorspeld welke patiënten een allergische reactie zullen hebben.

Als allergische symptomen optreden, moet de toediening van asparaginase onmiddellijk worden gestaakt en moet een aangewezen behandeling worden gegeven, die kan bestaan uit antihistaminica en corticosteroiden.

### Stollingsstoornissen

Door het remmende effect van asparaginase op de eiwitsynthese (verminderde synthese van factor II, V, VII, VIII en IX, proteïne C en S, antitrombine III [AT III]) kunnen stollingsstoornissen optreden die zich kunnen manifesteren als trombose, gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC) of een bloeding. Het risico op een trombose lijkt groter te zijn dan het risico op een bloeding.

Symptomatische trombosen die verband houden met het gebruik van centrale veneuze katheters zijn ook beschreven.

Ongeveer de helft van de trombotische voorvallen vindt in de bloedvaten van de hersenen plaats.

Veneuze sinustrombose kan voorkomen. Ischemische beroertes komen zelden voor.

Verworven of genetisch afgenomen fysiologische stollingsremmers (proteïne C, proteïne S, antitrombine) zijn ook beschreven in relatie tot vasculaire complicaties.

Een frequente evaluatie van de stollingsparameters is belangrijk vóór en tijdens behandeling met asparaginase. Deskundig advies moet worden ingewonnen in gevallen waarbij AT III verminderd is.

### Hyperglykemische aandoeningen

Asparaginase kan hyperglykemie teweegbrengen als gevolg van een afgenomen insulineproductie. Bovendien kan het de insulinesecretie uit  $\beta$ -cellen van de pancreas afzwakken en de insulinereceptorfunctie verstoren. Doorgaans is het syndroom zelfbeperkend. In zeldzame gevallen kan het echter leiden tot diabetische ketoacidose. Gelijktijdige behandeling met corticosteroïden draagt bij aan dit effect. Glucosespiegels in serum en urine moeten regelmatig worden gecontroleerd en behandeld, zoals klinisch aangewezen.

### Antineoplastische middelen

Door vernietiging van tumorcellen als gevolg van asparaginase kunnen grote hoeveelheden urinezuur vrijkomen, met hyperurikemie tot gevolg. Gelijktijdige toediening van andere antineoplastische geneesmiddelen draagt bij aan dit effect. Agressieve alkalinisatie van de urine en het gebruik van allopurinol kunnen uraatnefropathie voorkomen.

### Glucocorticoiden

Een groter risico op trombose tijdens inductietherapie met asparaginase en prednison is waargenomen bij kinderen met een genetische protrombotische risicofactor (factor V G1691A-mutaties, protrombine G20210A-variantie, methyleentetrahydrofolaatreductase [MTHFR] T677T-genotype, verhoogd lipoproteïne A, hyperhomocysteinemie).

### Anticonceptiva

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptieve maatregelen toepassen terwijl ze worden behandeld met asparaginase en gedurende 7 maanden na voltooiing van de behandeling. Aangezien een indirecte interactie tussen bestanddelen van de orale anticonceptiva en asparaginase niet kan worden uitgesloten, worden orale anticonceptiva niet als voldoende veilig beschouwd in een dergelijke klinische situatie (zie rubriek 4.6).

### Philadelphia-chromosoompositieve patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Spectrila zijn niet vastgesteld bij Philadelphia-chromosoompositieve patiënten.

### Aanbevolen controleonderzoeken voor patiënten van alle leeftijdsgroepen

#### *Activiteit van asparaginase*

Bepaling van de mate van activiteit van asparaginase in serum of plasma kan plaatsvinden om versnelde afname van de activiteit van asparaginase uit te sluiten. De niveaus worden bij voorkeur drie dagen na de laatste toediening van asparaginase gemeten, d.w.z. doorgaans net voordat de volgende dosis asparaginase wordt gegeven. Lage activiteitsniveaus van asparaginase gaan vaak gepaard met het ontstaan van antilichamen tegen asparaginase. In die gevallen moet overschakeling op een andere bereiding van asparaginase worden overwogen. Eerst moet deskundig advies worden ingewonnen.

#### *Hypoalbuminemie*

Als gevolg van een verstoorde eiwitsynthese daalt het eiwitgehalte (met name albumine) in serum zeer vaak bij patiënten die met asparaginase worden behandeld. Aangezien serumeiwit belangrijk is voor de binding en de transportfunctie van sommige werkzame stoffen, moet de eiwitspiegel in serum regelmatig worden gecontroleerd.

#### *Hyperammoniëmie*

Bij alle patiënten met onverklaarbare neurologische symptomen of ernstig en aanhoudend braken dienen plasma-ammoniakspiegels te worden bepaald. In geval van hyperammoniëmie met ernstige klinische symptomen, dienen therapeutische en farmacologische maatregelen die plasma-

ammoniakspiegels snel verminderen (bijv. eiwitbeperking en hemodialyse), katabole situaties omkeren en verwijdering van stikstofafvalstoffen doen toenemen, te worden geïnitieerd en moet deskundig advies worden ingewonnen.

#### *Reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom*

Het reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS) kan in zeldzame gevallen voorkomen tijdens behandeling met een asparaginase (zie rubriek 4.8). Dit syndroom wordt gekenmerkt door op magnetische kernspinresonantie (MRI) reversibele (van een paar dagen tot maanden) laesies/oedeem, voornamelijk in het posterieure gebied van de hersenen. Symptomen van RPLS bestaan hoofdzakelijk uit verhoogde bloeddruk, epileptische aanvallen, hoofdpijn, veranderingen in geestestoestand en acute visusstoornis (voornamelijk corticale blindheid of homonieme hemianopsie). Het is niet duidelijk of RPLS wordt veroorzaakt door asparaginase, gelijktijdige behandeling of de onderliggende ziekten.

RPLS wordt symptomatisch behandeld, met inbegrip van maatregelen voor behandeling van epileptische aanvallen. Stopzetting of dosisverlaging van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva kan noodzakelijk zijn. Deskundig advies moet worden ingewonnen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Algemeen

Asparaginase kan de toxiciteit van andere geneesmiddelen versterken door zijn effect op de leverfunctie, bijv. toegenomen hepatotoxiciteit met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen, toegenomen toxiciteit van geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd of aan plasma-eiwitten worden gebonden, en gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen die aan plasma-eiwitten worden gebonden. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen die gemetaboliseerd worden door de lever.

Leverparameters moeten worden gecontroleerd wanneer mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen tegelijkertijd worden gegeven met asparaginase (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### Myelosuppressieve middelen

Tijdens behandelingsschema's die asparaginase bevatten, kunnen myelosuppressie, met mogelijke invloed op alle drie de myeloïde cellijnen (erythrocyten, leukocyten, trombocyten), en infecties voorkomen. Gelijktijdige behandeling met myelosuppressieve geneesmiddelen en deze waarvan bekend is dat ze infecties veroorzaken, zijn factoren die daartoe in sterke mate bijdragen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd op tekenen en symptomen van myelosuppressie en infectie (zie rubriek 4.8).

### Vincristine

De toxiciteit van vincristine kan een versterkend effect hebben op die van asparaginase als beide middelen tegelijkertijd worden toegediend. Daarom moet vincristine 3 tot 24 uur vóór toediening van asparaginase worden gegeven om toxiciteit tot een minimum te beperken.

### Glucocorticoïden en/of anticoagulantia

Gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden en/of anticoagulantia met asparaginase kan het risico verhogen op een verandering in stollingsparameters (zie rubriek 4.4).

Dit kan de neiging tot bloeding (anticoagulantia) of trombose (glucocorticoïden) bevorderen. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden wanneer anticoagulantia (bijv. coumarine, heparine, dipyridamol, acetylsalicylzuur of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) of glucocorticoïden tegelijkertijd worden gegeven.

### Methotrexaat (MTX)

Remming van de eiwitsynthese als gevolg van de asparaginedepletie geïnduceerd door asparaginase, bleek het cytotoxische effect van MTX af te zwakken, dat celreproductie vereist voor zijn antineoplastische werking. Dit antagonisme wordt waargenomen wanneer asparaginase vóór of tegelijkertijd met methotrexaat wordt toegediend. Anderzijds worden de antitumoreffecten van methotrexaat versterkt wanneer asparaginase 24 uur na behandeling met methotrexaat wordt toegediend. Dit schema bleek de gastro-intestinale en hematologische effecten van methotrexaat te verminderen.

#### Cytarabine

*In-vitro*- en *in-vivo*-laboratoriumgegevens duiden erop dat de werkzaamheid van een hoge dosis cytarabine verminderd is bij voorafgaande toediening van asparaginase. Wanneer asparaginase na cytarabine werd gegeven, werd echter een synergistisch effect waargenomen. Dit effect was het duidelijkst met een tussenperiode van ongeveer 120 uur tussen behandelingen.

#### Vaccinatie

Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins leidt tot een groter risico op ernstige infecties. Daarom moet immunisatie met levende vaccins ten vroegste 3 maanden na voltooiing van de behandelingskuur voor leukemie plaatsvinden.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken en vermijden dat ze zwanger worden terwijl ze worden behandeld met chemotherapie die asparaginase bevat en gedurende 7 maanden na voltooiing van de behandeling. Aangezien een indirecte interactie tussen bestanddelen van de orale anticonceptiva en asparaginase niet kan worden uitgesloten, worden orale anticonceptiva niet als voldoende veilig beschouwd in een dergelijke klinische situatie. Een andere methode dan orale anticonceptiva moet worden gebruikt bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen (zie rubriek 4.4). Mannen moeten effectieve anticonceptieve maatregelen toepassen en moeten geadviseerd worden geen kind te verwekken terwijl ze asparaginase krijgen en gedurende 4 maanden na voltooiing van de behandeling.

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van asparaginase bij zwangere vrouwen. Er is met asparaginase geen reproductieonderzoek uitgevoerd bij dieren, maar uit onderzoek met asparaginasebereidingen bij muizen, ratten, kippen en konijnen zijn embryotoxische en teratogene effecten gebleken (zie rubriek 5.3). Afgaande op resultaten van dieronderzoek en het werkingsmechanisme van Spectrila mag het niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische aandoening van de vrouw behandeling met asparaginase vereist.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of asparaginase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien potentiële ernstige bijwerkingen kunnen voorkomen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet Spectrila worden gestaakt tijdens borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van asparaginase op de vruchtbaarheid bij de mens.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Spectrila heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, met name door zijn mogelijke effecten op het zenuw- en gastro-intestinale stelsel (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De primaire toxiciteit van asparaginase is het gevolg van immunologische reacties die worden veroorzaakt door blootstelling aan het bacteriële eiwit. Overgevoeligheidsreacties variëren van voorbijgaand overmatig blozen of rash en urticaria tot bronchospasme, angio-oedeem en anafylaxie.

Bovendien kan behandeling met asparaginase leiden tot stoornissen in orgaansystemen die een hoge mate van eiwitsynthese vertonen. Verminderde eiwitsynthese kan voornamelijk leiden tot leverfunctiestoornis, acute pancreatitis, verminderde insulineproductie met hyperglykemie, verminderde productie van stollingsfactoren (met name fibrinogeen en antitrombine III), hetgeen leidt tot stollingsstoornissen (trombose, bloeding), en verminderde productie van lipoproteïnen, hetgeen leidt tot hypertriglyceridemie.

De ernstigste bijwerkingen van Spectrila bestaan uit ernstige overgevoeligheidsreacties, zoals anafylactische shock (zelden), trombo-embolische voorvallen (vaak), acute pancreatitis (vaak) en ernstige hepatotoxiciteit, bijv. geelzucht, levernecrose, leverfalen (zelden).

De vaakst (zeer vaak) waargenomen bijwerkingen van Spectrila bestaan uit overgevoeligheidsreacties, hyperglykemie, hypoalbuminemie, nausea, braken, diarree, abdominale pijn, oedeem, vermoeidheid en verandering in laboratoriumparameters (bijv. transaminasen, bilirubine, lipiden in het bloed, stollingsparameters).

Aangezien Spectrila doorgaans wordt gebruikt in een combinatietherapie met andere antineoplastische middelen is het vaak moeilijk de bijwerkingen van die van andere geneesmiddelen te onderscheiden.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, vermeld in tabel 1, zijn verzameld uit klinische onderzoeken met Spectrila bij 125 kinderen bij wie acute lymfatische leukemie voor het eerst werd vastgesteld alsook postmarketingervaring bij kinderen en volwassenen met andere asparaginasebereidingen die afkomstig waren van *E. coli*.

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst worden vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties in deze tabel worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie en bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	<b>Niet bekend</b> Infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<b>Vaak</b> Gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC), anemie, leukopenie, trombocytopenie



<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie en bijwerking</b>
Immuunsysteemaandoeningen	<p><b>Zeer vaak</b> Overgevoeligheid, waaronder overmatig blozen, rash, hypotensie, oedeem/angio-oedeem, urticaria, dyspneu</p> <p><b>Vaak</b> Overgevoeligheid, waaronder bronchospasme</p> <p><b>Zelden</b> Anafylactische shock</p>
Endocriene aandoeningen	<p><b>Zeer zelden</b> Secundaire hypothyreoïdie, hypoparathyreoïdie</p>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<p><b>Zeer vaak</b> Hyperglykemie, hypoalbuminemie</p> <p><b>Vaak</b> Hypoglykemie, verminderde eetlust, gewichtsverlies</p> <p><b>Soms</b> Hyperurikemie, hyperammoniëmie</p> <p><b>Zelden</b> Diabetische ketoacidose</p>
Psychische stoornissen	<p><b>Vaak</b> Depressie, hallucinatie, verwardheid</p>
Zenuwstelselaandoeningen	<p><b>Vaak</b> Neurologische tekenen en symptomen, waaronder agitatie, duizeligheid en somnolentie</p> <p><b>Soms</b> Hoofdpijn</p> <p><b>Zelden</b> Ischemische beroerte, reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS), convulsie, bewustzijnsstoornissen, waaronder coma</p> <p><b>Zeer zelden</b> Tremor</p>
Bloedvataandoeningen	<p><b>Vaak</b> Trombose, met name sinus cavernosustrombose of diepe veneuze trombose, hemorragie</p>
Maagdarmstelselaandoeningen	<p><b>Zeer vaak</b> Diarree, nausea, braken, abdominale pijn</p> <p><b>Vaak</b> Acute pancreatitis</p> <p><b>Zelden</b> Hemorragische pancreatitis, necrotiserende pancreatitis, parotitis</p> <p><b>Zeer zelden</b> Pancreatitis met fatale afloop, pancreaspseudocyste</p>

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie en bijwerking</b>
Lever- en galaandoeningen	<b>Zelden</b> Leverfalen met mogelijk fatale afloop, levernecrose, cholestase, geelzucht  <b>Niet bekend</b> Hepatische steatose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<b>Zeer vaak</b> Oedeem, vermoeidheid  <b>Vaak</b> Pijn (rugpijn, gewrichtspijn)
Onderzoeken	<b>Zeer vaak</b> Verhoging van transaminasen, bloedspiegel bilirubine, bloedspiegel alkalische fosfatase, bloedspiegel cholesterol, bloedspiegel triglyceriden, very low density lipoproteïne (VLDL), lipoproteïnelipaseactiviteit, bloedspiegel ureum, ammoniak, bloed lactaatdehydrogenase (LDH), Verhoging van antitrombine III, bloedspiegel fibrinogeen, bloedspiegel cholesterol, low density lipoproteïne (LDL), totaal eiwit  <b>Vaak</b> Verhoging van amylase, lipase, abnormaal elektro-encefalogram (EEG) (verminderde alfa-golfactiviteit, verhoogde theta- en delta-golfactiviteit)

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Immuunsysteemaandoeningen*

Spectrila kan antilichamen van verschillende immunoglobulineklassen (IgG, IgM, IgE) induceren.

Deze antilichamen kunnen klinische allergische reacties induceren, de enzymatische activiteit inactiveren of de eliminatie van asparaginase versnellen.

Allergische reacties kunnen zich manifesteren als overmatig blozen, rash, pijn (gewrichtspijn, rugpijn en abdominale pijn), hypotensie, oedeem/angio-oedeem, urticaria, dyspneu, bronchospasme tot anafylactische shock.

De waarschijnlijkheid dat allergische reacties optreden, stijgt met het aantal toegediende doses; in zeer zeldzame gevallen kunnen echter reacties optreden bij de eerste dosis asparaginase. De meeste overgevoeligheidsreacties op asparaginase worden waargenomen tijdens volgende behandelingsfasen (herinductiebehandeling, uitgestelde intensivering).

In een klinisch onderzoek bij kinderen bij wie voor het eerst ALL werd vastgesteld (onderzoek MC-ASP.5/ALL) werden de volgende frequenties van allergische voorvallen waargenomen (tabel 2).

**Tabel 2: Frequentie van patiënten met allergische reacties (MC-ASP.5/ALL; veiligheidsanalyseset)**

<b>Behandelingsgroep</b>	<b>Spectrila</b>	<b>Referentieasparaginase</b>
Aantal patiënten	97	101
Allergische reacties binnen 12 uur na infusie van asparaginase tijdens inductiebehandeling	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Een allergisch voorval* binnen 24 uur na infusie van asparaginase tijdens inductiebehandeling	16 (16%)	24 (24%)
<i>*Inclusief alle allergische reacties binnen 12 uur na infusie van asparaginase en alle bijwerkingen met de CTCAE-termen syncope (flauwvallen), hypotensie, rash, overmatig blozen, pruritus, dyspneu, injectieplaatsreactie of luchtwegobstructie binnen 24 uur na infusie van asparaginase</i>		

Er werden geen allergische reacties waargenomen bij de 12 zuigelingen in de leeftijd van < 1 jaar tijdens behandeling met Spectrila (onderzoek MC-ASP.6/INF).

Indien allergische symptomen optreden, moet de toediening van Spectrila onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

#### *Immunogeniciteit*

In het onderzoek bij kinderen/adolescenten in de leeftijd van 1 – 18 jaar met *de novo* ALL (onderzoek MC-ASP.5/ALL) testten tegen dag 33 van de inductiebehandeling op ten minste één tijdpunt 10 patiënten in de Spectrila-groep (10,3%) en 9 in de referentiegroep (8,9%) positief voor antilichamen tegen asparaginase.

Een vergelijkbaar aantal patiënten in beide groepen ontwikkelde antilichamen tegen asparaginase voordat de behandelingsfase na inductie werd gestart (Spectrila 54,6% versus *E. coli*-asparaginase als referentie 52,5%). De meerderheid van de antilichamen tegen asparaginase ontwikkelde zich in de tijdspanne tussen de laatste infusie van asparaginase op dag 33 en het begin van de behandelingsfase na inductie op dag 79.

Er werden geen antilichamen tegen asparaginase gedetecteerd bij de 12 zuigelingen in de leeftijd van < 1 jaar tijdens behandeling met Spectrila (onderzoek MC-ASP.6/INF).

#### *Hypothyreoïdie*

Er zijn meldingen geweest van voorbijgaande secundaire hypothyreoïdie, waarschijnlijk veroorzaakt door een afname van thyroxinebindend globuline in serum als gevolg van door asparaginase geïnduceerde remming van de eiwitsynthese.

#### *Hypoalbuminemie*

Als gevolg van een verstoorde eiwitsynthese daalt het eiwitgehalte (met name albumine) in serum zeer vaak bij patiënten die met asparaginase worden behandeld (zie rubriek 4.4). Als gevolg van hypoalbuminemie kan oedeem optreden.

#### *Dyslipidemie*

Lichte tot matige veranderingen van lipidenwaarden in het bloed (bijvoorbeeld verhoogde of verlaagde cholesterol, verhoogde triglyceride, verhoogde VLDL-fractie en verlaagde LDL, verhoogde lipoproteïn-elipaseactiviteit) worden zeer vaak waargenomen bij patiënten die met asparaginase worden behandeld, die in de meeste gevallen geen klinische symptomen vertonen. Gelijktijdige behandeling met glucocorticoiden kan daartoe bijdragen. In zeldzame gevallen is echter ernstige hypertriglyceridemie (triglyceriden > 1.000 mg/dl) gemeld, waardoor het risico op het ontstaan van acute pancreatitis toeneemt. Asparaginase-geassocieerde hyperlipidemie moet worden behandeld, afhankelijk van de ernst ervan en de klinische symptomen.

#### *Hyperammoniëmie*

Hyperammoniëmie is soms gemeld bij patiënten die werden behandeld met therapieprotocollen die asparaginase bevatten, met name als patiënten ook aan een leverfunctiestoornis lijden. In zeer zeldzame gevallen is ernstige hyperammoniëmie gemeld, hetgeen neurologische stoornissen, zoals epileptische aanvallen en coma, kan induceren.

#### *Hyperglykemie en hypoglykemie*

Veranderingen in endocriene pancreasfunctie worden zeer vaak waargenomen tijdens behandeling met asparaginase en manifesteren zich voornamelijk als hyperglykemie. Deze voorvallen zijn gewoonlijk tijdelijk.

In zeldzame gevallen is diabetische ketoacidose gemeld.

Hypoglykemie, veelal zonder klinische symptomen, is vaak waargenomen bij patiënten die met asparaginase werden behandeld. Het mechanisme dat tot deze reactie leidt, is niet bekend.

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel die zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met therapieprotocollen die asparaginase bevatten, omvatten veranderingen in EEG, epileptische aanvallen, duizeligheid, somnolentie, coma en hoofdpijn.

De oorzaken van deze zenuwstelselaandoeningen zijn niet duidelijk. Hyperammoniëmie en veneuze sinustrombose moeten mogelijk worden uitgesloten.

In zeldzame gevallen is RPLS waargenomen gedurende behandelingsschema's die asparaginase bevatten.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Nausea/braken worden zeer vaak waargenomen bij patiënten die worden behandeld volgens behandelingsschema's die asparaginase bevatten, maar doorgaans zijn ze mild van aard. Anorexie, verlies van eetlust, abdominale krampen, diarree en gewichtsverlies zijn ook gemeld.

Acute pancreatitis heeft zich voorgedaan bij minder dan 10% van de patiënten. In zeldzame gevallen treedt hemorragische of necrotiserende pancreatitis op. Er zijn geïsoleerde gevallen met fatale afloop gemeld. Enkele gevallen van door asparaginase geïnduceerde parotitis zijn gemeld in de literatuur.

#### Pediatrische patiënten

Gegevens over de veiligheid van Spectrila bij zuigelingen in de leeftijd van < 1 jaar zijn beperkt.

#### Volwassenen en andere speciale populaties

Kwalitatief worden dezelfde door asparaginase geïnduceerde bijwerkingen waargenomen bij volwassenen en kinderen. Van sommige van deze bijwerkingen (bijvoorbeeld trombo-embolische voorvallen) is echter bekend dat ze vaker voorkomen bij volwassen patiënten dan bij pediatrie patiënten.

Vanwege de hogere frequentie van comorbiditeiten, zoals lever- en/of nierfunctiestoornis, verdragen patiënten in de leeftijd > 55 jaar de behandeling met asparaginase doorgaans slechter dan pediatrie patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering van asparaginase met klinische symptomen gemeld. Er is geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen; overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX02

#### Werkingsmechanisme

Asparaginase hydrolyseert asparagine tot asparaginezuur en ammoniak. In tegenstelling tot normale cellen kunnen lymfoblastische tumorcellen in zeer beperkte mate asparagine synthetiseren vanwege een aanzienlijk verminderde expressie van asparaginesynthetase. Daarom hebben ze asparagine nodig dat diffundeert vanuit het extracellulaire milieu. Als gevolg van door asparagine geïnduceerde asparaginedepletie in serum wordt de eiwitsynthese in lymfoblastische tumorcellen verstoord, terwijl de meeste normale cellen worden gespaard. Asparaginase kan ook toxisch zijn voor normale cellen die zich snel delen en in zekere mate afhankelijk zijn van de exogene toevoer van asparagine.

Vanwege de asparagineconcentratiegradiënt tussen de extra- en intravasculaire ruimte zijn de asparaginespiegels bijgevolg ook verminderd in de extravasculaire ruimtes, bijvoorbeeld het cerebrospinale vocht.

### Farmacodynamische effecten

In een klinisch onderzoek met kinderen met *de novo* ALL (onderzoek MC-ASP.4/ALL) is gebleken dat onmiddellijk na het einde van het infuus met asparaginase de gemiddelde asparagineconcentraties in serum daalden van de concentraties van ongeveer 40 µM vóór de dosis tot onder de onderste kwantificatiegrens van de bioanalytische methode (< 0,5 µM). De gemiddelde asparagineconcentraties in serum bleven onder 0,5 µM van onmiddellijk na het einde van het eerste infuus met asparaginase tot minstens drie dagen na het laatste infuus. Daarna stegen de asparaginespiegels in serum weer en namen opnieuw normale waarden aan binnen 1 - 3 weken.

Naast asparagine kan asparaginase ook het aminozuur glutamine splitsen tot glutaminezuur en ammoniak, maar dan met veel minder efficiëntie. Uit klinische onderzoeken met asparaginase is gebleken dat de glutaminespiegels slechts matig beïnvloed worden met een zeer hoge interindividuele variabiliteit. Onmiddellijk na het einde van het infuus met asparaginase daalden de glutaminespiegels in serum met maximaal 50% van spiegels van ongeveer 400 µM vóór de dosis, maar ze stegen snel weer tot normale waarden binnen een paar uur.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Onderzoek bij kinderen/adolescenten in de leeftijd van 1 – 18 jaar met de novo ALL*

De werkzaamheid en veiligheid van Spectrila werden vergeleken met een natief *E. coli*-asparaginase (referentiegeneesmiddel) in een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (onderzoek MC-ASP.5/ALL; gebaseerd op protocol DCOG ALL10 voor behandeling van ALL) bij 199 kinderen/adolescenten in de leeftijd van 1 - 18 jaar met *de novo* ALL. De patiënten kregen 5.000 E/m<sup>2</sup> asparaginase (Spectrila *versus* een *E. coli*-asparaginase als referentie) op dag 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 en 33 van de inductiebehandeling. Na de inductiebehandeling zetten de patiënten de behandeling voort met chemotherapieschema's die onder meer bestonden uit verdere behandeling met asparaginasen.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met complete asparaginedepletie in serum (gedefinieerd als asparaginespiegels in serum onder de onderste kwantificatiegrens (< 0,5 µM) op alle meetpunten, gemeten van dag 12 tot en met dag 33) tijdens de inductiebehandeling. Het onderzoek was bedoeld om de niet-inferioriteit aan te tonen van Spectrila ten opzichte van de referentie *E. coli*-asparaginase met betrekking tot het primaire eindpunt.

De resultaten van dit onderzoek worden samengevat in tabel 3.

**Tabel 3: Resultaten van de werkzaamheid (MC-ASP.5/ALL; volledige analyseset)**

Behandelingsgroep	Spectrila	Referentieasparaginase
Aantal patiënten	98	101
<b>Complete asparaginedepletie in serum</b>		
<i>Ja</i>	93 (94,9%)	95 (94,1%)
<i>Nee</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Niet evalueerbaar</i>	3 (3,1%)	4 (4,0%)
<i>Vershil (95% BI<sup>a</sup>); P-waarde<sup>b</sup></i>	0,8% (-6,25%; 8,04%); P = 0,0028	
<b>Complete asparaginedepletie in CSV</b>		
<i>Ja<sup>c</sup></i>	82 (83,7%)	88 (87,1%)
<i>Nee</i>	1 (1,0%)	6 (5,9%)
<i>Niet evalueerbaar</i>	15 (15,3%)	7 (6,9%)
<i>Vershil (95% BI<sup>a</sup>)</i>	-3,5% (-13,67%; 6,58%)	

Behandelingsgroep	Spectrila	Referentieasparaginase
Aantal patiënten	98	101
<b>Percentage complete remissie aan het einde van de inductiebehandeling</b>		
<i>Ja</i>	90 (91,8%)	97 (96,0%)
<i>Nee</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Niet evalueerbaar / niet bekend</i>	6 (6,1%)	2 (2,0%)
<i>Vershil (95% BI<sup>a</sup>)</i>	-4,2% (-11,90%; 2,81%)	
<b>MRD-status aan het einde van de inductiebehandeling</b>		
<i>MRD negatief</i>	29 (29,6%)	32 (31,7%)
<i>MRD positief</i>	63 (64,3%)	60 (59,4%)
<i>Niet evalueerbaar / niet bekend</i>	6 (6,1%)	9 (8,9%)
<i>Vershil (95% BI<sup>a</sup>)</i>	-2,1% (-14,97%; 10,84%)	
<i>BI = betrouwbaarheidsinterval; CSV = cerebrospinaal vocht; MRD = minimale restziekte</i>		
<i><sup>a</sup> Onvoorwaardelijk exact betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Chan en Zhang</i>		
<i><sup>b</sup> Onvoorwaardelijke exacte test van niet-inferioriteit voor binomiale verschillen gebaseerd op beperkte maximale waarschijnlijkheidsschattingen</i>		
<i><sup>c</sup> Patiënten werden beschouwd als zijnde patiënten die respons vertoonden als asparaginewaarden in CSV op protocoldag 33 lager waren dan de onderste kwantificatiegrens.</i>		

Tijdens de inductiebehandeling werden kenmerkende bijwerkingen van asparaginase, zoals verhoogde leverenzymen/bilirubinewaarde ( $\geq$  CTCAE graad III: 44,3% *versus* 39,6%), hemorragie of trombo-embolie ( $\geq$  CTCAE graad II: 2,1% *versus* 4,0%) en neurotoxiciteit ( $\geq$  CTCAE graad III: 4,1% *versus* 5,9%) waargenomen in vergelijkbare frequenties bij beide groepen (Spectrila *versus* referentie).

#### Onderzoek bij zuigelingen met de novo ALL

In een niet-gecontroleerd klinisch onderzoek (onderzoek MC-ASP.6/INF) werden 12 zuigelingen (mediane leeftijd [spreiding] op het moment van het eerste infuus: 6 maanden [0,5 - 12,2 maanden]) met *de novo* ALL behandeld met Spectrila binnen het INTERFANT-06-protocol. De patiënten kregen asparaginase bij een dosis van 10.000 E/m<sup>2</sup>, aangepast aan de geldende leeftijd van de patiënt op het moment van toediening (< 6 maanden: 6.700 E/m<sup>2</sup>; 6 - 12 maanden: 7.500 E/m<sup>2</sup>; > 12 maanden: 10.000 E/m<sup>2</sup>) op dag 15, 18, 22, 25, 29 en 33 van de inductiebehandeling. De asparaginedepletie in serum was compleet bij 11 van de 12 patiënten (92%). Alle 12 patiënten (100%) waren in complete remissie (CR) na de inductiebehandeling.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van Spectrila werden bepaald bij 7 volwassen patiënten na intraveneuze infusie van 5.000 E/m<sup>2</sup>.

### Absorptie

Asparaginase wordt niet geabsorbeerd door het maag-darmstelsel. Daarom moet Spectrila intraveneus worden gegeven.

### Distributie

Asparaginase wordt voornamelijk gedistribueerd binnen de intravasculaire ruimte. Het gemiddelde (standaarddeviatie, SD) distributievolume bij *steady-state* ( $V_{dss}$ ) was 2,47 l (0,45 l).

Asparaginase lijkt de bloedhersenbarrière niet in meetbare hoeveelheden binnen te dringen. De mediane (spreiding) maximale serumconcentraties van asparaginaseactiviteit waren 2.324 E/l (1.625 – 4.819 E/l). De piekwaarde ( $C_{max}$ ) van asparaginaseactiviteit in serum werd bereikt met een vertraging van ongeveer 2 uur na het einde van het infuus.

Na herhaalde toediening van asparaginase in een dosering van 5.000 E/m<sup>2</sup> elke derde dag, varieerden de dalwaarden van asparaginaseactiviteit in serum van 108 tot 510 E/l.

## Biotransformatie

Het metabolisme van asparaginase is niet bekend, maar vermoedelijk vindt het plaats via degradatie binnen het reticulo-histiocytair systeem en door serumproteasen.

## Eliminatie

De gemiddelde  $\pm$  SD terminale halfwaardetijd (eliminatiehalfwaardetijd) van asparaginaseactiviteit in serum was  $25,8 \pm 9,9$  uur, met een spreiding van 14,2 tot 44,2 uur.

## Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

In klinische onderzoeken met asparaginase werden dalwaarden voor asparaginaseactiviteit in serum van meer dan 100 E/l bereikt bij de meerderheid van de patiënten, hetgeen vrijwel altijd verband hield met een complete depletie van asparagine in serum en cerebrospinaal vocht (CSV). Zelfs die enkele patiënten met dalwaarden van 10 - 100 E/l voor asparaginaseactiviteit in serum hadden doorgaans complete asparaginedepletie in serum en CSV.

## Pediatrie patiënten

De farmacokinetische parameters na toediening van 5.000 E/m<sup>2</sup> Spectrila werden bepaald bij 14 kinderen/adolescenten (leeftijd 2 - 14 jaar) met *de novo* ALL (onderzoek MC-ASP.4/ALL). Resultaten worden gegeven in tabel 4.

**Tabel 4: Farmacokinetische parameters van Spectrila bij 14 kinderen/adolescenten**

Parameter	Mediaan (spreiding)
Oppervlak onder de curve ( $AUC_{0-72u}$ )	60.165 (38.627 – 80.764) E*u/l
Maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ )	3.527 (2.231 – 4.526) E/l
Tijd tot $C_{max}$	0 (0 – 2) u
Halfwaardetijd	17,33 (12,54 – 22,91) u
Totale klaring	0,053 (0,043 – 0,178) l/u
Distributievolume	0,948 (0,691 – 2,770) l

Mediane dalwaarden van asparaginaseactiviteit in serum werden bij 81 kinderen/adolescenten met *de novo* ALL gemeten drie dagen na infusie van asparaginase (net vóór de volgende dosis moest worden gegeven) tijdens inductiebehandeling en varieerden van 168 tot 184 E/l (onderzoek MC-ASP.5/ALL).

De dalwaarden van activiteit in serum werden gemeten bij 12 zuigelingen (in de leeftijd vanaf de geboorte tot 1 jaar) met *de novo* ALL (onderzoek MC-ASP.6/INF). De mediane (spreiding) dalwaarden van asparaginaseactiviteit in serum op dag 18, 25 en 33 waren respectievelijk 209 (42 - 330) E/l, 130 (6 - 424) E/l en 32 (1 - 129) E/l. De lagere mediane waarde voor activiteit op dag 33 ten opzichte van de eerdere twee metingen was gedeeltelijk te wijten aan het feit dat dit laatste serummonster 4 dagen na het laatste infuus met asparaginase werd afgenomen in plaats van drie dagen bij de andere gevallen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en veiligheidsfarmacologie bij ratten duiden niet op een speciaal risico voor mensen, behalve een gering, maar significant natriuretisch effect bij doses lager dan de aanbevolen dosis voor patiënten met ALL. Bovendien waren de pH-waarde van urine en het relatieve gewicht van de nieren verhoogd na

blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Uit bewijs van gepubliceerde gegevens met asparaginase blijkt dat het mutagene, clastogene en carcinogene potentieel van asparaginase verwaarloosbaar is.

Asparaginase veroorzaakte een stijging in de incidentie van misvormingen (waaronder die van het centrale zenuwstelsel, het hart en het skeletstelsel) en overlijden van de foetus bij doses die vergelijkbaar zijn met of hoger zijn dan die klinisch worden voorgesteld (op basis van E/m<sup>2</sup>) bij een aantal diersoorten, met inbegrip van muizen, ratten en/of konijnen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sacharose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

4 jaar

#### Gereconstitueerde en verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 2 dagen bij 2°C - 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C moeten zijn, tenzij reconstitutie/verdunding onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunding, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kleurloze glazen (type I-glas) injectieflacon van 20 ml, afgesloten met een butylrubberen stop, aluminium afdichting en plastic *flip-off* dop, die 10.000 eenheden asparaginase bevat.

Elke verpakking bevat ofwel 1 injectieflacon of 5 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.



## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Om het poeder op te lossen wordt 3,7 ml water voor injectie voorzichtig tegen de binnenwand van de injectieflacon gespoten met een injectiespuit (niet rechtstreeks op of in het poeder spuiten). De inhoud wordt opgelost door de injectieflacon langzaam rond te draaien (vermijd schuimvorming als gevolg van schudden). De gereconstitueerde oplossing kan enigszins opaalachtig zijn.

De berekende hoeveelheid asparaginase wordt verder opgelost in 50 tot 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016  
Datum van laatste verlenging: 24 september 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF  
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spectrila 10.000 E poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
asparaginase

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon met poeder bevat 10.000 eenheden asparaginase.  
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2.500 eenheden asparaginase.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstof: sacharose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon  
5 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik na verdere verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 2 dagen bij 2°C - 8°C.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1072/001 (1 injectieflacon)  
EU/1/15/1072/002 (5 injectieflacons)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spectrila 10.000 E poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
asparaginase

**UITSLUITEND** voor intraveneus gebruik.  
Intraveneus gebruik na verdere verdunning.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast.



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Spectrila 10.000 E poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie asparaginase**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Spectrila en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Spectrila en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Spectrila bevat asparaginase, dat een enzym is dat een remmende werking heeft op natuurlijke stoffen die noodzakelijk zijn voor de groei van kankercellen. Alle cellen hebben een aminozuur, asparagine genoemd, nodig om in leven te blijven. Normale cellen kunnen zelf asparagine maken, terwijl sommige kankercellen dat niet kunnen. Asparaginase verlaagt het asparaginegehalte in kankercellen in het bloed en stopt de groei van kanker.

Spectrila wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL), wat een vorm van bloedkanker is. Spectrila wordt gebruikt als onderdeel van een combinatietherapie.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft of had in het verleden een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis).
- U heeft ernstige leverfunctieproblemen.
- U heeft een bloedstollingsstoornis (zoals hemofilie).
- U heeft een ernstige bloeding of ernstige bloedstolsels (trombose) gehad bij een eerdere behandeling met asparaginase.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

De volgende levensbedreigende situaties kunnen zich voordoen tijdens behandeling met Spectrila:

- ernstige ontsteking van de alvleesklier (acute pancreatitis),
- leverproblemen,
- een ernstige allergische reactie die ademhalingsproblemen of duizeligheid veroorzaakt,
- bloedstollingsstoornissen (bloeding of vorming van bloedstolsels),
- hoge bloedsuikerwaarden.

Vóór en tijdens behandeling met Spectrila zal uw arts bloedtests uitvoeren.

Als zich ernstige leverproblemen voordoen, moet de behandeling met Spectrila onmiddellijk worden onderbroken.

Als allergische symptomen optreden, moet de intraveneuze infusie van Spectrila onmiddellijk worden gestaakt. Het is mogelijk dat u antiallergische geneesmiddelen krijgt en, indien nodig, geneesmiddelen om uw bloedsomloop te stabiliseren. In de meeste gevallen kan uw behandeling worden voortgezet door over te schakelen op andere geneesmiddelen die andere vormen van asparaginase bevatten.

Voor bloedstollingsstoornissen is het mogelijk dat u vers plasma of een bepaald type eiwit (antitrombine III) moet krijgen om het risico op bloedingen of vorming van bloedstolsels (trombose) te verminderen.

Het is mogelijk dat hoge bloedsuikerwaarden moeten worden behandeld met intraveneuze vloeistoffen en/of insuline.

Voor het reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom (gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en verlies van gezichtsvermogen) zijn mogelijk bloeddrukverlagende geneesmiddelen nodig en in geval van epileptische aanvallen behandeling met een anti-epilepticum.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Spectrila nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit is belangrijk omdat Spectrila de bijwerkingen van andere geneesmiddelen kan versterken door zijn effect op de lever, die een belangrijke rol speelt bij het afvoeren van geneesmiddelen uit het lichaam.

Daarnaast is het met name belangrijk dat u het uw arts vertelt als u ook een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Vincristine (wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde types van kanker) aangezien het gelijktijdige gebruik van vincristine en asparaginase kan leiden tot een verhoogd risico op bepaalde bijwerkingen. Om dit te vermijden, wordt vincristine gewoonlijk 3 - 24 uur vóór asparaginase gegeven.
- Glucocorticoïden (ontstekingsremmers die uw immuunsysteem temperen) aangezien het gelijktijdige gebruik van glucocorticoïden en asparaginase kan leiden tot een toename van de vorming van bloedstolsels (trombose).
- Middelen die het stollen van het bloed tegengaan, zoals anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine en heparine), dipyridamol, acetylsalicylzuur, of geneesmiddelen voor de behandeling van pijn en ontstekingen, aangezien het gebruik van deze geneesmiddelen in combinatie met asparaginase kan leiden tot een groter risico op bloedingen.
- Geneesmiddelen die in de lever worden omgezet (bijvoorbeeld paracetamol, acetylsalicylzuur, tetracycline), omdat het risico op bijwerkingen groter kan worden.
- Asparaginase kan invloed hebben op de werkzaamheid van methotrexaat of cytarabine (worden gebruikt voor de behandeling van bepaalde types van kanker):
  - als asparaginase na deze geneesmiddelen wordt gegeven, is het mogelijk dat hun effect sterker is.
  - als asparaginase vóór deze geneesmiddelen wordt gegeven, is het mogelijk dat hun effect verzwakt wordt.
- Geneesmiddelen die een negatief effect kunnen hebben op de leverfunctie (bijvoorbeeld paracetamol, acetylsalicylzuur, tetracycline), aangezien deze negatieve effecten erger kunnen zijn door parallelle behandeling met asparaginase.
- Geneesmiddelen die de beenmergfunctie kunnen onderdrukken (bijvoorbeeld cyclofosfamide, doxorubicine, methotrexaat) aangezien deze effecten versterkt kunnen worden door parallel gebruik van asparaginase. Het is mogelijk dat u vatbaarder bent voor infecties.

- Andere kankergeneesmiddelen aangezien deze ertoe kunnen bijdragen dat te veel urinezuur wordt vrijgegeven wanneer tumorcellen door asparaginase worden vernietigd.

### **Vaccinatie**

Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins kan leiden tot een groter risico op ernstige infecties. Daarom mag u geen vaccinatie met levende vaccins krijgen tot minstens 3 maanden na het einde van de behandeling met Spectrila.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen gegevens over het gebruik van asparaginase bij zwangere vrouwen. Spectrila mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met asparaginase noodzakelijk maakt. Het is niet bekend of asparaginase aanwezig is in de moedermelk. Daarom mag Spectrila niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u een vrouw bent, moet u anticonceptie gebruiken of zich van geslachtsgemeenschap onthouden tijdens chemotherapie en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Aangezien een indirecte interactie tussen bestanddelen van de orale anticonceptiepillen en asparaginase niet kan worden uitgesloten, worden orale anticonceptiepillen niet als voldoende veilig beschouwd. Een andere methode dan orale anticonceptiepillen moet worden gebruikt bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

Als u een man bent, moet u gepaste voorzorgsmaatregelen nemen om ervoor te zorgen dat uw partner niet zwanger wordt tijdens uw behandeling met Spectrila en gedurende 4 maanden na de laatste dosis.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U mag geen voertuig besturen of machines gebruiken wanneer u dit geneesmiddel krijgt omdat het u een suf, vermoeid of verward gevoel kan geven.

## **3. Hoe wordt dit middel gebruikt?**

Spectrila wordt bereid en gegeven door personeel in de gezondheidszorg. Uw arts bepaalt de dosis die u krijgt. De dosis hangt af van uw lichaamsoppervlakte (BSA) die wordt berekend op basis van uw lengte en gewicht.

Spectrila wordt in een ader toegediend. Gewoonlijk wordt het samen met andere geneesmiddelen tegen kanker gegeven. De duur van behandeling hangt af van het specifieke chemotherapieprotocol dat wordt gebruikt voor de behandeling van uw ziekte.

### **Gebruik bij volwassenen**

De aanbevolen dosering Spectrila voor volwassenen is 5.000 E per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte (BSA), elke derde dag gegeven.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De aanbevolen dosering bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 1 - 18 jaar is 5.000 E per m<sup>2</sup> BSA, elk derde dag gegeven.

De aanbevolen dosering bij zuigelingen in de leeftijd van 0 - 12 maanden is als volgt:

- leeftijd jonger dan 6 maanden: 6.700 E/m<sup>2</sup> BSA,
- leeftijd 6 - 12 maanden: 7.500 E/m<sup>2</sup> BSA.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Als u denkt dat u te veel Spectrila heeft gekregen, vertel het dan zo snel mogelijk uw arts of verpleegkundige.

Het is tot nu toe niet bekend dat een overdosering met asparaginase heeft geleid tot tekenen van overdosering. Indien nodig, zal uw arts uw symptomen behandelen en u ondersteunende zorg geven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Vertel het uw arts onmiddellijk en stop het gebruik van Spectrila als u het volgende heeft:**

- ontsteking van de alveesklier, die hevige pijn veroorzaakt in de buik en rug
- ernstige afwijkingen van de leverfunctie (bepaald aan de hand van laboratoriumtests)
- allergische reacties, waaronder een ernstige allergische reactie (anafylactische shock), blozen, huiduitslag, lage bloeddruk, zwelling van gezicht en keel, netelroos, kortademigheid
- bloedstollingsstoornissen, zoals bloedingen, gedissemineerde (verspreide) intravasculaire stolling (DIC) of vorming van bloedstolsels (trombose)
- hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)

**Een lijst van alle overige bijwerkingen wordt hieronder gegeven, ingedeeld volgens de frequentie waarmee ze voorkomen:**

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)**

- misselijkheid, braken, maagpijn of waterige stoelgang (diarree)
- ophoping van vocht (oedeem)
- gevoel van vermoeidheid
- afwijkende laboratoriumtestwaarden, waaronder veranderingen in eiwitgehalten in het bloed, veranderingen in vetwaarden in het bloed of in leverenzymwaarden, of hoog ureumgehalte in het bloed

### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)**

- lichte tot matige daling van alle bloedcellen
- allergische reacties, waaronder piepende ademhaling (bronchospasme) of ademhalingsproblemen
- lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)
- verlies van eetlust of gewichtsverlies
- depressie, hallucinatie of verwardheid
- zenuwachtigheid (agitatie) of slaperigheid
- veranderingen in het elektro-encefalogram (een registratie van de elektrische activiteit van uw hersenen)
- hoge amylase- en lipasegehalten in het bloed
- pijn (rugpijn, gewrichtspijn, maagpijn)

### **Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)**

- hoge urinezuurgehalten in het bloed (hyperurikemie)
- hoge ammoniakgehalten in het bloed (hyperammoniëmie)
- hoofdpijn

### **Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)**

- diabetische ketoacidose (complicatie als gevolg van de bloedsuikerspiegel die niet onder controle is)
- epileptische aanvallen, sterk verminderd bewustzijn, waaronder coma, en beroerte
- reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom (een aandoening die wordt gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en verlies van het gezichtsvermogen)
- ontsteking van de speekselklieren (parotitis)
- cholestase (geblokkeerde galstroom van de lever)
- geelzucht
- vernietiging van levercellen (levercelnecrose)
- leverfalen, hetgeen kan leiden tot overlijden

### **Zeer zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen)**

- verminderde functie van de schildklier of bijschildklieren
- lichte vorm van tremor (beven) van de vingers
- pseudocysten van de alveesklier (ophopingen van vocht na een acute ontsteking van de alveesklier)

### **Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- infecties
- vervetting van de lever

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe wordt dit middel bewaard?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De gereconstitueerde oplossing is 2 dagen stabiel bij 2°C - 8°C. Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de voorwaarden om de steriliteit van het product te garanderen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker die dit geneesmiddel klaarmaakt. Bewaring zou normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C moeten zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is asparaginase. Eén injectieflacon met poeder bevat 10.000 eenheden asparaginase. Na reconstitutie bevat één ml oplossing 2.500 eenheden asparaginase.

- De andere stof in dit middel is sacharose (suiker).

### **Hoe ziet Spectrila eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Spectrila wordt geleverd als een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Het poeder is wit en het wordt geleverd in een heldere glazen injectieflacon met een rubberen stop, een aluminium afdichting en een plastic *flip-off* dop.

Spectrila is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 5 injectieflacons.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Spectrila mag uitsluitend worden gebruikt door artsen die ervaren zijn in dergelijke behandelprotocollen.

#### Aanbevolen controleonderzoeken en veiligheidsmaatregelen

Voordat therapie wordt ingesteld, moeten bilirubine, levertransaminasen en stollingsparameters (partiële tromboplastinetijd [PTT], protrombinetijd [PT], antitrombine, fibrinogeen en D-dimeer) worden bepaald.

Na toediening van asparaginase wordt nauwlettende controle van bilirubine, levertransaminasen, glucosespiegel in bloed/urine, stollingsparameters (PTT, PT, antitrombine III, fibrinogeen en D-dimeer), amylase, lipase, triglyceriden en cholesterol aanbevolen.

#### *Acute pancreatitis*

De behandeling met asparaginase moet worden gestaakt bij patiënten die acute pancreatitis ontwikkelen. Acute pancreatitis heeft zich voorgedaan bij minder dan 10% van de patiënten. In zeldzame gevallen treedt hemorragische of necrotiserende pancreatitis op. Er zijn geïsoleerde gevallen met fatale afloop gemeld. Klinische symptomen bestaan uit abdominale pijn, nausea, braken en

anorexie. Doorgaans zijn de amylase- en lipasewaarden in serum verhoogd, hoewel ze bij sommige patiënten normaal kunnen zijn als gevolg van een verstoorde eiwitsynthese. Patiënten met ernstige hypertriglyceridemie lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Deze patiënten mogen niet verder worden behandeld met een asparaginasebereiding.

#### *Hepatotoxiciteit*

In zeldzame gevallen is een ernstige leverfunctiestoornis beschreven, met inbegrip van cholestase, icterus, levernecrose en leverfalen met fatale afloop (zie rubriek 4.8 en 4.5). Leverparameters moeten nauwlettend worden gecontroleerd vóór en tijdens behandeling met asparaginase.

De behandeling met asparaginase moet worden onderbroken als patiënten een ernstige leverfunctiestoornis ontwikkelen (bilirubine > 3 maal de bovengrens van normaal [ULN]; transaminasen > 10 maal ULN), ernstige hypertriglyceridemie, hyperglykemie of een stollingsstoornis (bijvoorbeeld veneuze sinustrombose, ernstige bloeding).

#### *Allergie en anafylaxie*

Vanwege het risico van ernstige anafylactische reacties mag asparaginase niet worden toegediend als intraveneuze bolusinjectie. Als allergische symptomen optreden, moet de toediening van asparaginase onmiddellijk worden gestaakt en moet een aangewezen behandeling worden gegeven, die kan bestaan uit antihistaminica en corticosteroïden.

#### *Stollingsstoornissen*

Door het remmende effect van asparaginase op de eiwitsynthese (verminderde synthese van factor II, V, VII, VIII en IX, proteïne C en S, antitrombine III [AT III]) kunnen stollingsstoornissen optreden die zich kunnen manifesteren als trombose, gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC) of een bloeding. Het risico op trombose lijkt groter te zijn dan het risico op een bloeding. Symptomatische trombosen die verband houden met het gebruik van centrale veneuze katheters zijn ook beschreven. Een frequente evaluatie van de stollingsparameters is belangrijk vóór en tijdens behandeling met asparaginase. Deskundig advies moet worden ingewonnen in gevallen waarbij AT III verminderd is.

#### *Hyperglykemische aandoeningen*

Asparaginase kan hyperglykemie teweegbrengen als gevolg van een afgenomen insulineproductie. Bovendien kan het de insulinesecretie uit  $\beta$ -cellen van de pancreas afzwakken en de insulinereceptorfunctie verstoren. Doorgaans is het syndroom zelfbeperkend. In zeldzame gevallen kan het echter leiden tot diabetische ketoacidose. Gelijktijdige behandeling met corticosteroïden draagt bij aan dit effect. De glucosespiegels in serum en urine moeten regelmatig worden gecontroleerd en behandeld, zoals klinisch aangewezen.

#### *Antineoplastische middelen*

Door vernietiging van tumorcellen als gevolg van asparaginase kunnen grote hoeveelheden urinezuur vrijkomen, met hyperurikemie tot gevolg. Gelijktijdige toediening van andere antineoplastische geneesmiddelen draagt bij aan dit effect. Agressieve alkalinisatie van de urine en het gebruik van allopurinol kunnen uraatnefropathie voorkomen.

#### *Glucocorticoïden*

Een groter risico op trombose tijdens inductietherapie met asparaginase en prednison is waargenomen bij kinderen met een genetische protrombotische risicofactor (factor V G1691A-mutaties, protrombine G20210A-variantie, methyleentetrahydrofolaatreductase [MTHFR] T677T-genotype, verhoogd lipoproteïne A, hyperhomocysteinemie).

#### *Anticonceptiva*

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na stopzetting van asparaginase. Aangezien een indirecte interactie tussen bestanddelen van de orale anticonceptiva en asparaginase niet kan worden uitgesloten, worden orale anticonceptiva niet als voldoende veilig beschouwd in een dergelijke klinische situatie. Mannen moeten effectieve anticonceptieve maatregelen toepassen en het advies



krijgen geen kind te verwekken terwijl ze asparaginase krijgen en gedurende 4 maanden na voltooiing van de behandeling.

#### *Philadelphia-chromosoompositieve patiënten*

De werkzaamheid en veiligheid van Spectrila zijn niet vastgesteld bij Philadelphia-chromosoompositieve patiënten.

#### *Activiteit van asparaginase*

Bepaling van de mate van activiteit van asparaginase in serum of plasma kan plaatsvinden om versnelde eliminatie van de activiteit van asparaginase uit te sluiten. De niveaus worden bij voorkeur drie dagen na de laatste toediening van asparaginase gemeten, d.w.z. doorgaans net voordat de volgende dosis van asparaginase wordt gegeven. Lage activiteitsniveaus van asparaginase gaan vaak gepaard met het ontstaan van antilichamen tegen asparaginase. In die gevallen moet overschakeling op een andere bereiding van asparaginase worden overwogen. Eerst moet deskundig advies worden ingewonnen.

#### *Hypoalbuminemie*

Als gevolg van een verstoorde eiwitsynthese daalt het eiwitgehalte (met name albumine) in serum zeer vaak bij patiënten die met asparaginase worden behandeld. Aangezien serumeiwit belangrijk is voor de binding en de transportfunctie van sommige werkzame stoffen, moet de eiwitpiegel in serum regelmatig worden gecontroleerd.

#### *Hyperammoniëmie*

Bij alle patiënten met onverklaarbare neurologisch symptomen of ernstig en aanhoudend braken dienen de plasma-ammoniakspiegels te worden bepaald. In geval van hyperammoniëmie met ernstige klinische symptomen, dienen therapeutische en farmacologische maatregelen die de plasma-ammoniakspiegels snel verminderen (bijv. eiwitbeperking en hemodialyse), katabole situaties omkeren en verwijdering van stikstofafvalstoffen doen toenemen, te worden geïnitieerd en moet deskundig advies worden ingewonnen.

#### *Reversibel posterieur leuko-encefalopathie-syndroom*

Het reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS) kan in zeldzame gevallen voorkomen tijdens behandeling met een asparaginase. Dit syndroom wordt gekenmerkt door op magnetische kernspinresonantie (MRI) reversibele (van een paar dagen tot maanden) laesies/oedeem, voornamelijk in het posterieure gebied van de hersenen. Symptomen van RPLS bestaan hoofdzakelijk uit verhoogde bloeddruk, epileptische aanvallen, hoofdpijn, veranderingen in geestestoestand en acute visusstoornis (voornamelijk corticale blindheid of homonieme hemianopsie). Het is niet duidelijk of RPLS wordt veroorzaakt door asparaginase, gelijktijdige behandeling of de onderliggende ziekten. RPLS wordt symptomatisch behandeld, met inbegrip van maatregelen voor behandeling van epileptische aanvallen. Stopzetting of dosisverlaging van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva kan noodzakelijk zijn. Deskundig advies moet worden ingewonnen.

#### Werkwijze

Om het poeder op te lossen wordt 3,7 ml water voor injectie **voorzichtig tegen de binnenwand van de injectieflacon gespoten** met een injectiespuit (niet rechtstreeks op of in het poeder spuiten). De inhoud wordt opgelost door de injectieflacon langzaam rond te draaien (vermijd schuimvorming als gevolg van schudden). De gebruiksklare oplossing kan enigszins opaalachtig zijn.

De berekende hoeveelheid asparaginase wordt verder opgelost in 50 tot 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie.

#### Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneus gebruik. De dagelijkse hoeveelheid asparaginase die nodig is per patiënt kan worden verdund in een eindvolume van 50 - 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie.

#### Duur van toediening

De verdunde oplossing van asparaginase moet worden geïnfundeerd over een periode van 0,5 tot 2 uur.

Asparaginase mag niet worden toegediend als een bolusdosis.

#### Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.