

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spectrila 10.000 U κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 10.000 μονάδες ασπαραγινάσης*.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 2.500 μονάδες ασπαραγινάσης.

Μία μονάδα (U) ορίζεται ως η ποσότητα ενζύμου που απαιτείται για την απελευθέρωση ενός μολ αμμωνίας ανά λεπτό σε pH 7,3 και 37 °C.

*Παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Spectrila ενδείκνυται ως συστατικό αντινεοπλασματικής θεραπείας συνδυασμού για τη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία των 18 ετών και σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Spectrila θα πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται από γιατρούς και επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικών προϊόντων. Η χορήγησή του θα πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά σε νοσοκομειακό περιβάλλον όπου διατίθεται κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης.

Δοσολογία

Το Spectrila συνήθως χρησιμοποιείται ως μέρος πρωτοκόλλων χημειοθεραπείας συνδυασμού με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα του 1 έτους

Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση της ασπαραγινάσης είναι 5.000 μονάδες ανά τετραγωνικό μέτρο (U/m^2) επιφάνειας σώματος (BSA) χορηγούμενη κάθε τρίτη μέρα.

Η θεραπεία μπορεί να παρακολουθείται με βάση τα κατώτερα επίπεδα δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό τρεις ημέρες μετά από τη χορήγηση του Spectrila. Σε περίπτωση όπου οι τιμές της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης δεν κατορθώνουν να αγγίξουν τα επίπεδα-στόχο, θα μπορούσε να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής σε ένα διαφορετικό σκεύασμα ασπαραγινάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά ηλικίας 0-12 μηνών

Με βάση περιορισμένα δεδομένα, η συνιστώμενη δόση σε νήπια είναι ως εξής:

- ηλικίας κάτω των 6 μηνών: 6.700 U/m² BSA,
- ηλικίας 6-12 μηνών: 7.500 U/m² BSA.

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Spectrila στους ενήλικες.

Είναι πολύ περιορισμένα τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Spectrila στις φάσεις θεραπείας μετά την επαγωγή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Ωστόσο, το Spectrila δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα για τη θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Spectrila είναι για χορήγηση μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Η ημερήσια ποσότητα Spectrila που απαιτείται ανά ασθενή μπορεί να αραιωθεί σε έναν τελικό όγκο 50-250 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα ασπαραγινάσης μπορεί να εγχύεται για χρονικό διάστημα από μισή έως 2 ώρες.

Η ασπαραγινάση δεν πρέπει να χορηγείται ως δόση εφόδου (bolus).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιοδήποτε φυσικό σκεύασμα (μη πεγκυλιωμένης) ασπαραγινάσης από *E. coli* ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Παγκρεατίτιδα.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN], τρανσαμινάσες > 10 φορές το ULN).
- Προϋπάρχουσα γνωστή διαταραχή της πήξης (π.χ. αιμορροφιλία).
- Ιστορικό παγκρεατίτιδας, σοβαρή αιμορραγία ή σοβαρή θρόμβωση με προηγούμενη θεραπεία με ασπαραγινάση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενικές πληροφορίες και παρακολούθηση

Οι παρακάτω απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασπαραγινάση σε ασθενείς όλων των ηλικιακών ομάδων:

- οξεία παγκρεατίτιδα,
- ηπατοτοξικότητα,
- αναφυλαξία,
- διαταραχές της πήξης συμπεριλαμβανομένης της συμπτωματικής θρόμβωσης που σχετίζεται με τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων,
- υπεργλυκαιμικές καταστάσεις.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να προσδιορίζονται η χολερυθρίνη, οι ηπατικές τρανσαμινάσες και οι παράμετροι πήξης (π.χ. χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης [PTT], χρόνος προθρομβίνης [PT], αντιθρομβίνη III και ινωδογόνο).

Μετά τη χορήγηση οποιουδήποτε σκεύασματος ασπαραγινάσης συνιστάται στενή παρακολούθηση της χολερυθρίνης, των ηπατικών τρανσαμινάσων, της γλυκόζης αίματος/ούρων, των παραμέτρων πήξης (π.χ. PTT, PT, αντιθρομβίνη III, ινωδογόνο και D-διμερές), της αμυλάσης, της λιπάσης, των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η θεραπεία με ασπαραγινάση θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία παγκρεατίτιδα. Οξεία παγκρεατίτιδα έχει αναπτυχθεί σε λιγότερο από το 10% των ασθενών. Σε σπάνιες περιπτώσεις, εμφανίζεται αιμορραγική ή νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές με θανατηφόρο έκβαση. Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και ανορεξία. Η αμυλάση και η λιπάση στον ορό είναι συνήθως αυξημένες, εάν και σε μερικούς ασθενείς μπορούν να είναι φυσιολογικές λόγω μειωμένης πρωτεϊνοσύνθεσης. Ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει πλέον να λαμβάνουν θεραπεία με οποιοδήποτε σκεύασμα ασπαραγινάσης (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει περιγραφεί σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων χολόστασης, ίκτερου, ηπατικής νέκρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.5). Θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι παράμετροι ήπατος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασπαραγινάση.

Η θεραπεία με ασπαραγινάση θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία [χολερυθρίνη > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), τρανσαμινάσες > 10 φορές το ULN], σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία, υπεργλυκαιμία ή διαταραχή της πήξης (π.χ. θρόμβωση φλεβωδών κόλπων, σοβαρή αιμορραγία).

Αλλεργία και αναφυλαξία

Εξαιτίας του κινδύνου σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων η ασπαραγινάση δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση εφόδου (bolus).

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια προηγούμενη ενδοδερμική δοκιμασία ή μια μικρή ενδοφλέβια δοκιμαστική δόση. Αμφότερες οι διαδικασίες, ωστόσο, δεν επιτρέπουν την πρόβλεψη με ακρίβεια των ασθενών που θα εμφανίσουν μια αλλεργική αντίδραση.

Εάν εμφανιστούν αλλεργικά συμπτώματα, η χορήγηση της ασπαραγινάσης πρέπει να διακοπεί αμέσως και να δοθεί κατάλληλη θεραπεία, η οποία ενδέχεται να περιλαμβάνει αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή.

Διαταραχές πήξης

Λόγω της αναστολής της πρωτεϊνόςύνθεσης (μειωμένη σύνθεση των παραγόντων II, V, VII, VIII και IX, των πρωτεϊνών C και S, της αντιθρομβίνης III [AT III]) που προκαλείται από την ασπαραγινάση, μπορούν να εμφανιστούν διαταραχές της πήξης οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν είτε ως θρόμβωση, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), είτε αιμορραγία. Ο κίνδυνος θρόμβωσης φαίνεται να είναι υψηλότερος από τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επίσης, έχουν περιγραφεί συμπτωματικές θρομβώσεις που σχετίζονται με τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων.

Περίπου το ήμισυ των θρομβωτικών συμβάντων εντοπίζεται στα εγκεφαλικά αγγεία.

Είναι πιθανή η εκδήλωση θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων. Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι σπάνια.

Επίκτητοι ή γενετικά εξασθενημένοι αναστολείς της φυσιολογικής πήξης (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, αντιθρομβίνη) περιγράφονται επίσης σε σχέση με αγγειακές επιπλοκές.

Είναι σημαντικός ο συχνός έλεγχος των παραμέτρων πήξης πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασπαραγινάση.

Θα πρέπει να αναζητείται συμβουλή ειδικού στις περιπτώσεις μείωσης του AT III.

Υπεργλυκαιμικές καταστάσεις

Η ασπαραγινάση μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία ως συνέπεια της μειωμένης παραγωγής ινσουλίνης. Επιπλέον, μπορεί να μειώσει την έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα και να προκαλέσει διαταραχή στη λειτουργία του υποδοχέα της ινσουλίνης. Το σύνδρομο είναι γενικά αυτοπεριοριζόμενο. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε διαβητική κετοξέωση. Ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενισχύει αυτή την ενέργεια. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τα επίπεδα γλυκόζης ορού και ούρων και να υποβάλλονται στην κλινική αντιμετώπιση που ενδείκνυται.

Αντινεοπλασματικοί παράγοντες

Η καταστροφή κυττάρων όγκου που επάγεται από την ασπαραγινάση μπορεί να απελευθερώσει μεγάλες ποσότητες ουρικού οξέος, με αποτέλεσμα υπερουριχαιμία. Η συγχορήγηση άλλων αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων συμβάλλει σε αυτή την ενέργεια. Η επιθετική αλκαλοποίηση των ούρων και η χρήση αλλοπουρινόλης μπορούν να αποτρέψουν τη νεφροπάθεια από ουρικό οξύ.

Γλυκοκορτικοειδή

Παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής με ασπαραγινάση και πρεδνιζόνη σε παιδιά με ένα γενετικό παράγοντα προθρομβωτικού κινδύνου (μεταλλάξεις G1691A του παράγοντα V, παραλλαγή G20210A της προθρομβίνης, γονότυπος T677T της αναγωγάσης του μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού οξέος [MTHFR], αυξημένη λιποπρωτεΐνη A, υπερομοκυστεϊναιμία).

Αντισυλληπτικά

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με ασπαραγινάση και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεδομένου ότι μια έμμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών της από του στόματος αντισύλληψης και της ασπαραγινάσης δεν μπορεί να αποκλειστεί, τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν θεωρούνται επαρκώς ασφαλή σε τέτοια κλινική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς θετικοί για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Spectrila δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς θετικούς για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας.

Εξετάσεις ελέγχου που συνιστώνται για ασθενείς όλων των ηλικιακών ομάδων

Δραστηριότητα ασπαραγινάσης

Προκειμένου να αποκλειστεί η επιταχυνόμενη μείωση της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης, μπορεί να πραγματοποιηθεί μέτρηση του επιπέδου της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό ή το πλάσμα. Κατά προτίμηση, τα επίπεδα θα πρέπει να μετρηθούν τρεις ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση ασπαραγινάσης, δηλ. συνήθως αμέσως πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης της ασπαραγινάσης. Τα χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας της ασπαραγινάσης συχνά συνοδεύονται από την εμφάνιση αντισωμάτων έναντι της ασπαραγινάσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής σε ένα διαφορετικό σκεύασμα ασπαραγινάσης. Αρχικά θα πρέπει να αναζητείται συμβουλή ειδικού.

Υπολευκωματιναιμία

Ως αποτέλεσμα της μειωμένης πρωτεϊνοσύνθεσης, το επίπεδο των πρωτεϊνών στον ορό (ειδικά της λευκωματίνης) μειώνεται πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ασπαραγινάση. Δεδομένου ότι οι πρωτεΐνες στον ορό είναι σημαντικές για τη λειτουργία της δέσμησης και της μεταφοράς ορισμένων δραστικών ουσιών, το επίπεδο πρωτεϊνών στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Υπεραμμοωνιαιμία

Τα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορίζονται σε όλους τους ασθενείς με ανεξήγητα νευρολογικά συμπτώματα ή σοβαρό και παρατεταμένο έμετο. Σε περίπτωση υπεραμμοωνιαιμίας με σοβαρά κλινικά συμπτώματα, θεραπευτικά και φαρμακολογικά μέτρα που μειώνουν ταχέως τα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα (π.χ. περιορισμός πρωτεϊνών και αιμοκάθαρση), αντίστροφες καταβολικές καταστάσεις και αύξηση της απομάκρυνσης των υπολειμμάτων αζώτου θα πρέπει να ξεκινούν και να αναζητείται συμβουλή ειδικού.

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας

Το σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ) μπορεί να εμφανιστεί σπάνια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οποιαδήποτε ασπαραγινάση (βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται σε απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) με αναστρέψιμες/ο (από μερικές ημέρες έως μήνες) βλάβες/οίδημα, κυρίως στην οπίσθια περιοχή του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα του ΣΑΟΛ ουσιαστικά περιλαμβάνουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, κρίσεις, κεφαλαλγίες, μεταβολές στην ψυχική κατάσταση και οξεία δυσλειτουργία της όρασης (κυρίως φλοιώδη τύφλωση ή ομώνυμη ημιανοψία). Δεν είναι σαφές αν το ΣΑΟΛ προκαλείται από την ασπαραγινάση, την ταυτόχρονη θεραπεία ή τα υποκείμενα νοσήματα.

Το ΣΑΟΛ αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, περιλαμβάνοντας μέτρα για τη θεραπεία οποιασδήποτε κρίσης. Ενδέχεται να χρειαστεί διακοπή ή μείωση της δόσης των ταυτόχρονα χορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Θα πρέπει να αναζητείται συμβουλή ειδικού.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γενικές

Η ασπαραγινάση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της δράσης της επί της ηπατικής λειτουργίας, π.χ. αυξημένη ηπατοτοξικότητα με δυνητικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, αυξημένη τοξικότητα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το ήπαρ ή που είναι δεσμευμένα με πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταβληθείσα φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των δεσμευμένων με πρωτεΐνες του πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων. Ως εκ τούτου, προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το ήπαρ.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι παράμετροι του ήπατος όταν συγχωρηγούνται δυνητικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα με ασπαραγινάση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Μυελοκατασταλτικοί παράγοντες

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με σχήματα που περιέχουν ασπαραγινάση, μπορεί να εμφανιστούν μυελοκαταστολή, που δυνητικά επηρεάζει και τις τρεις μυελοειδείς κυτταρικές σειρές (ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα, θρομβοκύτταρα), και λοιμώξεις. Η ταυτόχρονη θεραπεία με μυελοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα και εκείνα που είναι γνωστό ότι προκαλούν λοιμώξεις είναι μείζονες συντελεστές, και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα μυελοκαταστολής και λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Βινκριστίνη

Η τοξικότητα της βινκριστίνης μπορεί να είναι προσθετική με αυτή της ασπαραγινάσης εάν συγχωρηγηθούν αμφοτέρω οι παράγοντες. Ως εκ τούτου, η βινκριστίνη θα πρέπει να χορηγείται 3 έως 24 ώρες πριν από τη χορήγηση της ασπαραγινάσης προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα.

Γλυκοκορτικοειδή ή/και αντιπηκτικά

Η συγχωρήγηση γλυκοκορτικοειδών ή/και αντιπηκτικών με ασπαραγινάση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολής των παραμέτρων πήξης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτό μπορεί να προάγει την τάση για αιμορραγία (αντιπηκτικά) ή θρόμβωση (γλυκοκορτικοειδή). Ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή όταν συγχωρηγούνται αντιπηκτικά (π.χ. κουμαρίνη, ηπαρίνη, διπυριδαμόλη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα) ή γλυκοκορτικοειδή.

Μεθοτρεξάτη (MTX)

Έχει επιδειχθεί ότι η αναστολή της πρωτεϊνσύνθεσης που οφείλεται στην εξάντληση της ασπαραγίνης που επάγεται από την ασπαραγινάση μετριάξει την κυτταροτοξική δράση της MTX που απαιτεί αντιγραφική κυττάρων για την αντινεοπλασματική δραστηριότητά της. Αυτός ο ανταγωνισμός παρατηρείται εάν η ασπαραγινάση χορηγείται πριν ή ταυτόχρονα με τη μεθοτρεξάτη. Αντιθέτως, οι δράσεις της μεθοτρεξάτης κατά των όγκων ενισχύονται όταν η ασπαραγινάση χορηγείται 24 ώρες μετά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Αυτό το σχήμα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις γαστρεντερικές και αιματολογικές δράσεις της μεθοτρεξάτης.

Κυταραβίνη

Εργαστηριακά δεδομένα *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα της κυταραβίνης υψηλής δόσης μειώνεται από προηγούμενη χορήγηση ασπαραγινάσης. Ωστόσο, όταν η ασπαραγινάση χορηγήθηκε μετά την κυταραβίνη παρατηρήθηκε μια συνεργική δράση. Αυτή η δράση ήταν πιο εμφανής με μεσοδιάστημα θεραπείας περίπου 120 ωρών.

Εμβολιασμός

Ο ταυτόχρονος εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης. Η ανοσοποίηση με ζώντα εμβόλια θα πρέπει συνεπώς να πραγματοποιείται το νωρίτερο 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της διάρκειας της θεραπείας κατά της λευχαιμίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφεύγουν ενδεχόμενη εγκυμοσύνη, ενώ υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία που περιέχει ασπαραγινάση και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεδομένου ότι μια έμμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών της από του στόματος αντισύλληψης και της ασπαραγινάσης δεν μπορεί να αποκλειστεί, τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν θεωρούνται επαρκώς ασφαλή σε τέτοια κλινική κατάσταση. Μια άλλη μέθοδος εκτός των από του στόματος αντισυλληπτικών θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4). Οι άντρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα και να ενημερώνονται ότι δεν πρέπει να κάνουν παιδί ενώ λαμβάνουν ασπαραγινάση και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ασπαραγινάσης σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με ασπαραγινάση αλλά μελέτες με σκευάσματα της ασπαραγινάσης σε ποντίκια, αρουραίους, κοτόπουλα και κουνέλια έδειξαν εμβρυοτοξικές και τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το Spectrila δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ασπαραγινάση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ασπαραγινάση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Επειδή μπορεί να εμφανιστούν δυνητικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη που θηλάζουν, το Spectrila θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα από ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της ασπαραγινάσης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Spectrila έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, ειδικά μέσω των δυνητικών επιδράσεών του επί του νευρικού και του γαστρεντερικού συστήματος (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η κύρια τοξικότητα της ασπαραγινάσης προκύπτει από ανοσολογικές αντιδράσεις που προκαλούνται από την έκθεση σε βακτηριακή πρωτεΐνη. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας κυμαίνονται από παροδική έξαψη ή εξάνθημα και κνίδωση έως βρογχόσπασμο, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία.

Επιπλέον, η θεραπεία με ασπαραγινάση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές σε οργανικά συστήματα τα οποία παρουσιάζουν ένα υψηλό επίπεδο πρωτεϊνοσύνθεσης. Μειωμένη πρωτεϊνοσύνθεση μπορεί κυρίως να οδηγήσει σε ηπατική δυσλειτουργία, οξεία παγκρεατίτιδα, μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης με υπεργλυκαιμία, μειωμένη παραγωγή παραγόντων πήξης (ειδικά ινωδογόνου και αντιθρομβίνης III) που οδηγεί σε διαταραχές της πήξης (θρόμβωση, αιμορραγία) και μειωμένη παραγωγή λιποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα υπερτριγλυκεριδαιμία.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του Spectrila περιλαμβάνουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως είναι η αναφυλακτική καταπληξία (σπάνια), τα θρομβοεμβολικά συμβάντα (συχνά), η οξεία παγκρεατίτιδα (συχνή) και η σοβαρή ηπατοτοξικότητα, π.χ. ίκτερος, ηπατική νέκρωση, ηπατική ανεπάρκεια (σπάνια).

Οι πιο συχνά παρατηρηθείσες (πολύ συχνές) ανεπιθύμητες ενέργειες του Spectrila περιλαμβάνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, υπεργλυκαιμία, υπολευκωματιναιμία, ναυτία, έμετο, διάρροια, κοιλιακό άλγος, οίδημα, κόπωση και μεταβολή των εργαστηριακών παραμέτρων (π.χ. τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, λιπίδια αίματος, παράμετροι πήξης).

Δεδομένου ότι το Spectrila χρησιμοποιείται συνήθως σε θεραπεία συνδυασμού με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, ο διαχωρισμός από ανεπιθύμητες ενέργειες άλλων φαρμακευτικών προϊόντων είναι συχνά δύσκολος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται στον Πίνακα 1, έχουν συγκεντρωθεί από κλινικές δοκιμές με το Spectrila σε 125 παιδιά με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, καθώς και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με άλλα σκευάσματα ασπαραγινάσης που προέρχονται από *E. coli* σε παιδιά και ενήλικες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες κατά σειρά συχνότητας, με πρώτες τις πιο συχνές. Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι συχνότητες του εν λόγω πίνακα προσδιορίζονται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες συμβάσεις: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα και ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μη γνωστές Λοιμώξεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένων έξαψης, εξανθήματος, υπότασης, οιδήματος/αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, δύσπνοιας Συχνές Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένου βρογχόσπασμου Σπάνιες Αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Πολύ σπάνιες Δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Υπεργλυκαιμία, υπολευκωματιναιμία Συχνές Υπογλυκαιμία, μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους Όχι συχνές Υπερουριχαιμία, υπεραμμωναιμία Σπάνιες Διαβητική κετοξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές Κατάθλιψη, ψευδαίσθηση, σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Νευρολογικά σημεία και συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων διέγερσης, ζάλης και υπνηλίας Όχι συχνές Κεφαλαλγία Σπάνιες Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ), σπασμοί, διαταραχές στη συνείδηση συμπεριλαμβανομένου του κώματος Πολύ σπάνιες Τρόμος
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Θρόμβωση ειδικά θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αιμορραγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος Συχνές Οξεία παγκρεατίτιδα Σπάνιες Αιμορραγική παγκρεατίτιδα, παγκρεατίτιδα νεκρωτική, παρωτίτιδα Πολύ σπάνιες Παγκρεατίτιδα με θανατηφόρο έκβαση, ψευδοκύστη του παγκρέατος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σπάνιες Ηπατική ανεπάρκεια με δυνητική θανατηφόρο έκβαση, ηπατική νέκρωση, χολόσταση, ίκτερος Μη γνωστές Ηπατική στεάτωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Οίδημα, κόπωση Συχνές Άλγος (οσφυαλγία, αρθραλγία)
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Αύξηση στις τρανσαμινάσες, στη χολερυθρίνη αίματος, στην αλκαλική φωσφατάση αίματος, στη χοληστερόλη αίματος, στα τριγλυκερίδια αίματος, στην πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL), στη δραστηριότητα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, στην ουρία αίματος, στην αμμωνία, στη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος (LDH), Μείωση στην αντιθρομβίνη ΙΙΙ, στο ινωδογόνο αίματος, στη χοληστερόλη αίματος, στη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), στη συνολική πρωτεΐνη Συχνές Αύξηση στην αμυλάση, στη λιπάση, μη φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (μειωμένη δραστηριότητα κυμάτων άλφα, αυξημένη δραστηριότητα κυμάτων θήτα και δέλτα)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Το Spectrila μπορεί να επάγει αντισώματα διαφορετικών κατηγοριών ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM, IgE). Αυτά τα αντισώματα μπορεί να προκαλέσουν κλινικές αλλεργικές αντιδράσεις, να αδρανοποιήσουν την ενζυματική δραστηριότητα ή να επιταχύνουν την αποβολή της ασπαραγινάσης. Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορούν να εκδηλωθούν ως έξαψη, εξάνθημα, άλγος (αρθραλγία, οσφυαλγία και κοιλιακό άλγος), υπόταση, οίδημα/αγγειοοίδημα, κνίδωση, δύσπνοια, βρογχόσπασμος έως και αναφυλακτική καταπληξία.

Η πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων αυξάνεται με τον αριθμό των χορηγούμενων δόσεων. Ωστόσο, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν κατά την πρώτη δόση της ασπαραγινάσης.

Οι περισσότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ασπαραγινάση παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μεταγενέστερων φάσεων της θεραπείας (θεραπεία εκ νέου επαγωγής, καθυστερημένη εντατικοποίηση).

Σε μία κλινική δοκιμή σε παιδιά με νεοδιαγνωθείσα ΟΛΛ(μελέτη MC-ASP.5/ALL), παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες συχνότερες αλλεργικών συμβάντων (πίνακας 2).

Πίνακας 2: Συχνότητα ασθενών με αλλεργικές αντιδράσεις (MC-ASP.5/ALL, Σετ ανάλυσης Ασφάλειας)

Ομάδα θεραπείας	Spectrila	Ασπαραγινάση αναφοράς
Αριθμός ασθενών	97	101
Αλλεργικές αντιδράσεις εντός 12 ωρών μετά από την έγχυση ασπαραγινάσης κατά τη θεραπεία επαγωγής	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Οποιοδήποτε αλλεργικό συμβάν* εντός 24 ωρών μετά την έγχυση ασπαραγινάσης κατά τη θεραπεία επαγωγής	16 (16%)	24 (24%)
*Συμπεριλαμβανομένων όλων των αλλεργικών αντιδράσεων εντός 12 ωρών μετά από την έγχυση ασπαραγινάσης και όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών με Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) συγκοπή (λιποθυμία), υπόταση, εξάνθημα, έζαψη, κνησμός, δύσπνοια, αντίδραση στο σημείο της ένεσης ή απόφραξη αεραγωγού εντός 24 ωρών μετά από την έγχυση ασπαραγινάσης		

Δεν παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις σε οποιοδήποτε από τα 12 νήπια < 1 έτους κατά τη διάρκεια θεραπείας με Spectrila (μελέτη MC-ASP.6/INF). Σε περίπτωση εμφάνισης αλλεργικών συμπτωμάτων, η χορήγηση του Spectrila θα πρέπει να διακοπεί αμέσως (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη παιδιών/εφήβων ηλικίας 1-18 ετών με *de novo* ΟΛΛ (μελέτη MC-ASP.5/ALL), μέχρι την ημέρα 33 της θεραπείας επαγωγής 10 ασθενείς στην ομάδα του Spectrila (10,3%) και 9 στην ομάδα αναφοράς (8,9%) βρέθηκαν θετικοί για αντισώματα έναντι της ασπαραγινάσης τουλάχιστον σε ένα χρονικό σημείο. Ένα συγκρίσιμο ποσοστό ασθενών σε αμφότερες τις ομάδες ανέπτυξε αντισώματα έναντι της ασπαραγινάσης πριν την έναρξη της φάσης της θεραπείας μετά την επαγωγή (Spectrila 54,6% έναντι της ασπαραγινάσης από *E. coli* αναφοράς 52,5%). Η πλειοψηφία των αντισωμάτων έναντι της ασπαραγινάσης αναπτύχθηκαν στο χρονικό διάστημα ανάμεσα στην τελευταία έγχυση την ημέρα 33 και την έναρξη της θεραπείας μετά την επαγωγή την ημέρα 79.

Δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της ασπαραγινάσης σε οποιοδήποτε από τα 12 νήπια ηλικίας < 1 έτους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spectrila (μελέτη MC-ASP.6/INF).

Υποθυρεοειδισμός

Υπήρξαν αναφορές παροδικού δευτεροπαθούς υποθυρεοειδισμού που προκαλείται πιθανώς από μείωση της σφαιρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη στον ορό, λόγω της αναστολής της πρωτεϊνσύνθεσης η οποία επάγεται από την ασπαραγινάση.

Υπολευκωματιναιμία

Ως αποτέλεσμα της διαταραγμένης πρωτεϊνσύνθεσης, το επίπεδο της πρωτεΐνης στον ορό (ειδικά της λευκωματίνης) μειώνεται πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ασπαραγινάση (βλ. παράγραφο 4.4). Ως αποτέλεσμα της υπολευκωματιναιμίας μπορεί να εμφανιστεί οίδημα.

Δυσλιπιδαιμία

Ήπιες έως μέτριες μεταβολές στις τιμές των λιπιδίων του αίματος (π.χ. αυξημένη ή μειωμένη χοληστερόλη, αυξημένα τριγλυκερίδια, αυξημένο κλάσμα VLDL και μειωμένη LDL, αυξημένη δραστηριότητα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης) παρατηρούνται πολύ συχνά σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με ασπαραγινάση, που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίζονται χωρίς κλινικά συμπτώματα. Η συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι ένας συνεισφέρων παράγοντας. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια > 1.000 mg/dl), η οποία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Η

σχετιζόμενη με την ασπαραγινάση υπερλιπιδαιμία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ανάλογα με τη σοβαρότητά της και τα κλινικά συμπτώματα.

Υπεραμμωνιαιμία

Υπεραμμωνιαιμία έχει αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με θεραπευτικά πρωτόκολλα που περιέχουν ασπαραγινάση, ειδικά εάν οι ασθενείς έπασχαν επιπρόσθετα από ηπατική δυσλειτουργία. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή υπεραμμωνιαιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές διαταραχές, όπως κρίσεις και κώμα.

Υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία

Μεταβολές στην ενδοκρινική λειτουργία του παγκρέατος παρατηρούνται πολύ συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασπαραγινάση και εκδηλώνονται κυρίως ως υπεργλυκαιμία. Αυτά τα συμβάντα είναι συνήθως παροδικά.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί διαβητική κετοξέωση.

Έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία συνήθως χωρίς κλινικά συμπτώματα συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασπαραγινάση. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτή την αντίδραση δεν είναι γνωστός.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με θεραπευτικά πρωτόκολλα που περιέχουν ασπαραγινάση περιλαμβάνουν μεταβολές στο ΗΕΓ, κρίσεις, ζάλη, υπνηλία, κώμα και κεφαλαλγία. Οι αιτίες αυτών των διαταραχών του νευρικού συστήματος δεν είναι σαφείς. Υπεραμμωνιαιμία και θρόμβωση φλεβωδών κόλπων μπορεί να χρειαστεί να αποκλειστούν.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί ΣΑΟΛ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήματα που περιέχουν ασπαραγινάση.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Ναυτία/έμετος παρατηρούνται πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν ασπαραγινάση, αλλά είναι συνήθως ήπια. Ανορεξία, απώλεια όρεξης, κοιλιακές κράμπες, διάρροια και απώλεια βάρους έχουν επίσης αναφερθεί.

Οξεία παγκρεατίτιδα έχει αναπτυχθεί σε λιγότερο από το 10% των ασθενών. Σε σπάνιες περιπτώσεις, εμφανίζεται αιμορραγική ή νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές με θανατηφόρο έκβαση.

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις παρωτίτιδας που επάγεται από την ασπαραγινάση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια του Spectrila σε νήπια < 1 έτους είναι περιορισμένα.

Ενήλικες και άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ποιοτικά, οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που προκαλούνται από την ασπαραγινάση παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και παιδιά. Ωστόσο, ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. θρομβοεμβολικά συμβάντα) είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με υψηλότερη συχνότητα σε ενήλικες ασθενείς σε σύγκριση με τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Λόγω υψηλότερης συχνότητας συννοσηροτήτων όπως ηπατικής ή/και νεφρικής δυσλειτουργίας, η ασπαραγινάση είναι συνήθως χειρότερα ανεκτή σε ασθενείς ηλικίας > 55 ετών από ό,τι σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παρακάτω για λεπτομέρειες).

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας με ασπαραγινάση με κλινικά συμπτώματα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC:L01XX02

Μηχανισμός δράσης

Η ασπαραγινάση υδρολύει την ασπαραγίνη σε ασπαρτικό οξύ και αμμωνία. Σε αντίθεση με τα κανονικά κύτταρα, τα λεμφοβλαστικά καρκινικά κύτταρα έχουν πολύ περιορισμένη ικανότητα για σύνθεση ασπαραγίνης, λόγω της σημαντικά μειωμένης έκφρασης της συνθετάσης της ασπαραγίνης. Ως εκ τούτου, αυτά απαιτούν ασπαραγίνη η οποία διαχέεται από το εξωκυττάριο περιβάλλον. Ως αποτέλεσμα της εξάντλησης της ασπαραγίνης που επάγεται από την ασπαραγινάση στον ορό, διαταράσσεται η πρωτεϊνοσύνθεση σε λεμφοβλαστικά καρκινικά κύτταρα χωρίς να επηρεάζει τα περισσότερα φυσιολογικά κύτταρα. Η ασπαραγινάση μπορεί επίσης να είναι τοξική στα φυσιολογικά κύτταρα που διαιρούνται ταχέως και εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό από την εξωγενή παροχή ασπαραγίνης.

Λόγω κλίσης της συγκέντρωσης της ασπαραγίνης μεταξύ του εξωαγγειακού και του ενδαγγειακού χώρου, τα επίπεδα της ασπαραγίνης επίσης μειώνονται επακολούθως στους εξωαγγειακούς χώρους, π.χ. το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια κλινική δοκιμή σε παιδιά με *de novo* ΟΛΛ (μελέτη MC-ASP.4/ALL) καταδείχθηκε ότι αμέσως μετά το τέλος της έγχυσης της ασπαραγινάσης οι μέσες συγκεντρώσεις της ασπαραγίνης στον ορό έπεσαν από τις συγκεντρώσεις πριν από τη δόση, της τάξης περίπου των 40 μΜ σε κάτω από το κατώτερο όριο της ποσοτικοποίησης της βιοαναλυτικής μεθόδου (< 0,5 μΜ). Οι μέσες συγκεντρώσεις της ασπαραγίνης στον ορό παρέμειναν κάτω από 0,5 μΜ από αμέσως μετά το τέλος της πρώτης έγχυσης της ασπαραγινάσης μέχρι τουλάχιστον τρεις ημέρες μετά από την τελευταία έγχυση. Έκτοτε, τα επίπεδα της ασπαραγίνης στον ορό αυξήθηκαν εκ νέου και επέστρεψαν στις φυσιολογικές τιμές μέσα σε 1-3 εβδομάδες.

Παράλληλα με την ασπαραγίνη, η ασπαραγινάση μπορεί επίσης να διασπάσει το αμινοξύ γλουταμίνη σε γλουταμινικό οξύ και αμμωνία, ωστόσο με πολύ χαμηλότερη αποδοτικότητα. Κλινικές δοκιμές με την ασπαραγινάση έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της γλουταμίνης επηρεάζονται μόνο μέτρια με μια πολύ υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων. Αμέσως μετά το τέλος της έγχυσης της ασπαραγινάσης, τα επίπεδα της γλουταμίνης στον ορό μειώθηκαν κατά ένα μέγιστο της τάξης του 50% από τα επίπεδα πριν από τη δόση, της τάξης περίπου των 400 μM , αλλά επέστρεψαν ταχέως στις φυσιολογικές τιμές μέσα σε λίγες ώρες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη σε παιδιά/έφηβους ηλικίας 1-18 ετών με de novo ΟΛΛ

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Spectrila συγκρίθηκε με μια φυσική ασπαραγινάση από *E. coli* (φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς) σε μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή (μελέτη MC-ASP.5/ALL, βάσει του πρωτοκόλλου θεραπείας για ΟΛΛ DCOG ALL10) σε 199 παιδιά/εφήβους ηλικίας 1-18 ετών με de novo ΟΛΛ. Οι ασθενείς έλαβαν 5.000 U/m^2 ασπαραγινάση (Spectrila έναντι μιας ασπαραγινάσης από *E. coli* αναφοράς) τις ημέρες 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 και 33 της θεραπείας επαγωγής. Μετά τη θεραπεία επαγωγής, οι ασθενείς συνέχισαν αγωγή με χημειοθεραπευτικά σχήματα, η οποία περιελάμβανε περαιτέρω θεραπεία με ασπαραγινάση.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με πλήρη εξάντληση ασπαραγίνης στον ορό (ορίζεται ως τα επίπεδα ασπαραγίνης στον ορό κάτω από το χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης ($< 0,5 \mu\text{M}$) σε όλα τα χρονικά σημεία που μετρώνται από την ημέρα 12 έως και την ημέρα 33) κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καταδείξει τη μη κατωτερότητα του Spectrila ως προς την ασπαραγινάση από *E. coli* αναφοράς σε σχέση με το κύριο τελικό σημείο.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον πίνακα 3:

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (MC-ASP.5/ALL, Σετ πλήρους ανάλυσης)

Ομάδα θεραπείας	Spectrila	Ασπαραγινάση αναφοράς
Αριθμός ασθενών	98	101
Πλήρης εξάντληση ασπαραγίνης στον ορό		
<i>Ναι</i>	93 (94,9%)	95 (94,1%)
<i>Όχι</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Μη αξιολογήσιμο</i>	3 (3,1%)	4 (4,0%)
<i>Διαφορά (95% CI^α), P τιμή^β</i>	0,8% (-6,25%, 8,04%), P = 0,0028	
Πλήρης εξάντληση ασπαραγίνης στο ENY		
<i>Ναι</i> ^γ	82 (83,7%)	88 (87,1%)
<i>Όχι</i>	1 (1,0%)	6 (5,9%)
<i>Μη αξιολογήσιμο</i>	15 (15,3%)	7 (6,9%)
<i>Διαφορά (95% CI^α)</i>	-3,5% (-13,67%, 6,58%)	
Ποσοστό πλήρους ύφεσης στο τέλος της θεραπείας επαγωγής		
<i>Ναι</i>	90 (91,8%)	97 (96,0%)
<i>Όχι</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Μη αξιολογήσιμο / μη γνωστό</i>	6 (6,1%)	2 (2,0%)
<i>Διαφορά (95% CI^α)</i>	-4,2% (-11,90%, 2,81%)	
Κατάσταση MRD στο τέλος της θεραπείας επαγωγής		
<i>MRD αρνητική</i>	29 (29,6%)	32 (31,7%)
<i>MRD θετική</i>	63 (64,3%)	60 (59,4%)
<i>Μη αξιολογήσιμο / μη γνωστό</i>	6 (6,1%)	9 (8,9%)
<i>Διαφορά (95% CI^α)</i>	-2,1% (-14,97%, 10,84%)	
<i>CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ENY = εγκεφαλονωτιαίο υγρό, MRD = ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος</i>		

^α Άνευ όρων ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης με βάση τους Chan και Zhang

^β Άνευ όρων ακριβής δοκιμασία μη κατωτερότητας για διωνυμικές διαφορές με βάση τις περιορισμένες εκτιμήσεις μεγίστης πιθανοφάνειας

^γ Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ως ανταποκριθέντες εάν οι τιμές της ασπαραγίνης στο ENY κατά την ημέρα 33 του πρωτοκόλλου ήταν κάτω από το χαμηλότερο όριο του ποσοτικοποίησης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής, οι χαρακτηριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου της ασπαραγινάσης όπως αυξημένα/η ηπατικά ένζυμα/χολερυθρίνη ($\geq$ CTCAE Βαθμού ΙΙΙ: 44,3% έναντι 39,6%), αιμορραγία ή θρομβοεμβολή ($\geq$ CTCAE Βαθμού ΙΙ: 2,1% έναντι 4,0%) και νευροτοξικότητα ($\geq$ CTCAE Βαθμού ΙΙΙ: 4,1% έναντι 5,9%) παρατηρήθηκαν σε συγκρίσιμες συχνότητες σε αμφοτέρους τις ομάδες (Spectrila έναντι αναφοράς).

Μελέτη σε νήπια με *de novo* ΟΛΛ

Σε μια μη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (μελέτη MC-ASP.6/INF), 12 νήπια (διάμεση ηλικία [εύρος] κατά τον χρόνο της πρώτης έγχυσης: 6 μηνών [0,5-12,2 μηνών]) με *de novo* ΟΛΛ έλαβαν θεραπεία με Spectrila εντός του πρωτοκόλλου INTERFANT-06. Οι ασθενείς έλαβαν ασπαραγινάση σε μια δόση 10.000 U/m², προσαρμοσμένη στην τρέχουσα ηλικία του ασθενούς κατά τον χρόνο της χορήγησης (< 6 μηνών: 6.700 U/m², 6-12 μηνών: 7.500 U/m², > 12 μηνών: 10.000 U/m²) τις ημέρες 15, 18, 22, 25, 29 και 33 της θεραπείας επαγωγής. Η εξάντληση της ασπαραγίνης στον ορό ήταν πλήρης σε 11 από τους 12 ασθενείς (92%). Και στους 12 ασθενείς (100%) επετεύχθη πλήρης ύφεση (CR) μετά τη θεραπεία επαγωγής.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Spectrila προσδιορίστηκαν σε 7 ενήλικες ασθενείς μετά από ενδοφλέβια έγχυση 5.000 U/m².

Απορρόφηση

Η ασπαραγινάση δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα, οπότε το Spectrila θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως.

Κατανομή

Η ασπαραγινάση κατανέμεται κυρίως εντός του ενδοαγγειακού χώρου. Ο μέσος όρος (Τυπική Απόκλιση, SD) του όγκου κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{dss}) ήταν 2,47 l (0,45 l).

Η ασπαραγινάση δεν φαίνεται να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε μετρήσιμες ποσότητες. Οι διάμεσες (εύρος) μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης ήταν 2.324 U/l (1.625-4.819 U/l). Η μέγιστη (C_{max}) δραστηριότητα της ασπαραγινάσης στον ορό επετεύχθη με καθυστέρηση περίπου 2 ωρών μετά το τέλος της έγχυσης.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση ασπαραγινάσης σε δόση 5.000 U/m² κάθε τρίτη ημέρα, τα κατώτερα επίπεδα δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό κυμαίνονταν από 108 έως 510 U/l.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ασπαραγινάσης δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται ότι πραγματοποιείται μέσω αποικοδόμησης εντός του δικτυο-ιστιοκυτταρικού συστήματος και από τις πρωτεάσες στον ορό.

Αποβολή

Ο μέσος $\pm$ SD τελικός χρόνος ημιζωής (χρόνος ημιζωής αποβολής) της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό ήταν $25,8 \pm 9,9$ h, με εύρος μεταξύ 14,2 και 44,2 h.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σε κλινικές δοκιμές με ασπαραγινάση, τα κατώτερα επίπεδα δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό άνω των 100 U/l επετεύχθησαν στην πλειοψηφία των ασθενών, τα οποία σχεδόν πάντοτε

συσχετίστηκαν με πλήρη εξάντληση της ασπαραγίνης στον ορό και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Ακόμα και αυτοί οι λίγοι ασθενείς με κατώτατα επίπεδα δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό της τάξης των 10-100 U/l συνήθως εμφάνισαν πλήρη εξάντληση της ασπαραγίνης στον ορό και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ύστερα από τη χορήγηση 5.000 U/m² Spectrila προσδιορίστηκαν σε 14 παιδιά/εφήβους (ηλικίας 2-14 ετών) με *de novo* ΟΛΛ (μελέτη MC-ASP.4/ALL). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Φαρμακοκινητικές παράμετροι του Spectrila σε 14 παιδιά/εφήβους

Παράμετρος	Διάμεση τιμή (εύρος)
Περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC _{0-72h})	60.165 (38.627-80.764) U*h/l
Μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C _{max})	3.527 (2.231-4.526) U/l
Χρόνος μέχρι τη C _{max}	0 (0-2) h
Χρόνος ημιζωής	17,33 (12,54-22,91) h
Συνολική κάθαρση	0,053 (0,043-0,178) l/h
Όγκος κατανομής	0,948 (0,691-2,770) l

Οι διάμεσες κατώτατες δραστηριότητες της ασπαραγινάσης στον ορό μετρήθηκαν σε 81 παιδιά/εφήβους με *de novo* ΟΛΛ τρεις ημέρες μετά την έγχυση της ασπαραγινάσης (λίγο πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης) κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής και κυμαινόταν από 168 έως 184 U/l (μελέτη MC-ASP.5/ALL).

Τα κατώτατα επίπεδα δραστηριότητας στον ορό μετρήθηκαν σε 12 νήπια (ηλικίας από τη γέννηση έως 1 έτους) με *de novo* ΟΛΛ (μελέτη MC-ASP.6/INF). Οι διάμεσες κατώτατες δραστηριότητες της ασπαραγινάσης (εύρος) στον ορό τις ημέρες 18, 25 και 33 ήταν 209 (42-330) U/l, 130 (6-424) U/l, και 32 (1-129) U/l, αντίστοιχα. Το χαμηλότερο διάμεσο επίπεδο δραστηριότητας την ημέρα 33 σε σύγκριση με τις προηγούμενες δύο μετρήσεις οφειλόταν εν μέρει στο γεγονός ότι αυτό το τελευταίο δείγμα ορού ελήφθη 4 ημέρες μετά την τελευταία έγχυση της ασπαραγινάσης αντί τριών ημερών στις άλλες περιπτώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και φαρμακολογίας ασφάλειας σε αρουραίους αποκάλυψαν την απουσία ιδιαίτερου κινδύνου για τον άνθρωπο, εκτός από μια μικρή αλλά σημαντική αλατοδιουρητική δράση σε δόσεις κάτω από τη συνιστώμενη δόση για τους ασθενείς με ΟΛΛ. Επιπρόσθετα, η τιμή του pH των ούρων και το σχετικό βάρος των νεφρών αυξήθηκαν σε εκθέσεις που θεωρούνταν ότι υπερέβαιναν τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο υποδηλώνοντας μικρό βαθμό συσχετισμού με την κλινική χρήση.

Οι ενδείξεις από δημοσιευμένα δεδομένα με την ασπαραγινάση καθιστούν τη μεταλλαξιογόνο, κλαστογόνο και καρκινογόνο δυνατότητα της ασπαραγινάσης αμελητέα.

Η ασπαραγινάση προκάλεσε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης δυσπλασιών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων του κεντρικού νευρικού συστήματος, της καρδιάς και του σκελετικού συστήματος) και εμβρυϊκό θάνατο σε δόσεις που είναι παρόμοιες με ή μεγαλύτερες εκείνων που προτείνονται κλινικά (σε βάση U/m²) σε έναν αριθμό ειδών συμπεριλαμβανομένων του ποντικίου, του αρουραίου ή/και του κουνελιού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα και αραιωμένο διάλυμα

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 2 ημέρες, στους 2 °C-8 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C-8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αχρωμο γυάλινο φιαλίδιο των 20 ml (γυαλί τύπου I) κλεισμένο με πώμα εισχώρησης από χλωροβουτυλιωμένο ελαστικό, σφράγισμα αλουμινίου και πλαστικό αποσπώμενο καπάκι, που περιέχει 10.000 μονάδες ασπαραγινάσης.

Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 1 είτε 5 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

3,7 ml ενέσιμου ύδατος εκτοξεύονται προσεκτικά στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου με μια σύριγγα ένεσης προκειμένου να διαλυθεί η κόνις (μην εκτοξεύετε απευθείας πάνω ή μέσα στην κόνι). Διάλυση του περιεχομένου επιτυγχάνεται με αργή περιστροφή (αποφύγετε το σχηματισμό αφρού λόγω ανάδευσης). Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να εμφανίζει ελαφρύ ιριδισμό.

Η υπολογισμένη ποσότητα ασπαραγινάσης διαλύεται περαιτέρω σε 50 έως 250 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιανουαρίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Σεπτεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.