

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spectrila 10 000 E por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 egység aszparaginázt tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként*.

Feloldás után az oldat 2500 egység aszparaginázt tartalmaz milliliterenként.

Egy egység (E) meghatározása az az enzim mennyiség, amely 7,3-es pH-érték és 37 °C-os hőmérséklet mellett percenként egy μmol ammónia felszabadításához szükséges.

*Előállítása rekombináns DNS-technológiával, *Escherichia coli*-sejtekben történik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Spectrila akut lymphoblastos leukaemia (ALL) kezelésére alkalmazott antineoplasztikus kombinációs terápia komponenseként javallott gyermekeknél és serdülőknél a születéstől 18 éves korig, valamint felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Spectrila-t az antineoplasztikus készítmények alkalmazásában jártas orvosok és egészségügyi szakemberek írhatják fel, és adhatják be. Kizárólag kórházban adható be, ahol az újraélesztéshez szükséges megfelelő felszerelés rendelkezésre áll.

Adagolás

A Spectrila-t általában kombinációs kemoterápiás protokollok részeként, más antineoplasztikus szerekkel együtt alkalmazzák (lásd még 4.5 pont).

Felnőttek és 1 évesnél idősebb gyermekek és serdülők

Az aszparagináz ajánlott intravénás adagja 5000 egység testfelület- (body surface area, BSA) négyzetméterenként (E/m^2), háromnaponta adva.

A kezelés monitorozható a Spectrila beadása után három nappal mért mélyponti szérumszparagináz-aktivitás alapján. Ha az aszparagináz-aktivitási értékek nem érik el a célértéket, megfontolható az áttérés más aszparagináz-készítményre (lásd 4.4 pont).

0-12 hónapos gyermekek

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat alapján csecsemőknél az ajánlott adag a következő:

- 6 hónapos kor alatt: 6700 E/testfelület m^2 ,
- 6 - 12 hónapos korban: 7500 E/testfelület m^2 ,

A Spectrila felnőtteknél történő alkalmazásának hatásosságáról és biztonságosságáról kevés adat áll rendelkezésre.

A Spectrila indukció utáni kezelési fázisokban történő alkalmazásának hatásosságáról és biztonságosságáról nagyon kevés adat áll rendelkezésre.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek nem szükséges dózismódosítás.

Májelégtelenség

Enyhe-közepesen súlyos fokú májelégtelenségben szenvedő betegeknek nem szükséges dózismódosítás. A Spectrila súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknek azonban nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Idősek

65 éven felüli betegek kezelésével kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Az alkalmazás módja

A Spectrila kizárólag intravénás infúzióban alkalmazható.

A Spectrila betegenként szükséges napi mennyisége 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióban 50–250 ml végleges térfogatra hígítható. Az aszparagináz hígított oldatát 0,5-2 órán keresztül lehet infúzióban beadni.

Az aszparaginázt tilos bólus adagban beadni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, bármely natív (nem pegilált) *E. coli*-aszparagináz-készítménnyel vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Pancreatitis.
- Súlyos májelégtelenség (a bilirubinszint meghaladja a normál tartomány felső határának [upper limit of normal, ULN] 3-szorosát; a transzaminázok szintje meghaladja az ULN 10-szeresét).
- Eleve fennálló, ismert coagulopathia (például haemophilia).
- Korábbi aszparagináz-terápia mellett kialakult pancreatitis, súlyos vérzés vagy súlyos thrombosis a körelőzményben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános információ és monitorozás

Az aszparagináz-kezelés alatt a következő életveszélyes helyzetek állhatnak elő a betegek bármely korcsoportjában:

- akut pancreatitis,
- hepatotoxicitás,
- anaphylaxia,
- véralvadási zavarok, beleértve a centrális vénás katéterek használata kapcsán fellépő, tünetekkel járó thrombosit is,
- hyperglykaemiás állapotok.

A terápia megkezdése előtt meg kell határozni a bilirubinszintet, a máj-transzaminázok szintjét és az alvadási paramétereket (úgy mint parciális tromboplastin idő [PTT], protrombin idő [PT], antitrombin III és fibrinogén).

Bármilyen aszparagináz-készítmény adása után a bilirubinszint, a máj-transzamináz-szintek, a vér-/vizelet-glükózszt, az alvadási paraméterek (például PTT, PT, antitrombin III, fibrinogén és D-dimer), valamint az amiláz-, lipáz-, triglicerid- és koleszterinszt szoros monitorozása ajánlott.

Akut pancreatitis

Azoknál a betegeknél, akiknél akut pancreatitis lép fel, abba kell hagyni az aszparaginázzal végzett kezelést. Akut pancreatitis a betegek kevesebb, mint 10%-ánál alakult ki. Ritka esetekben haemorrhagiás vagy nekrotizáló pancreatitis alakul ki. Egyes esetekben beszámoltak halálos kimenetelről. A klinikai tünetek közé tartozik a hasi fájdalom, hányinger, hányás és étvágytalanság. A szérum-amiláz- és lipázszint általában emelkedett, bár néhány betegnél a fehérjeszintézis zavara miatt normális lehet. A súlyos fokú hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeknél fokozott az akut pancreatitis kialakulásának kockázata.

Ezek a betegek a továbbiakban semmilyen aszparagináz-készítménnyel nem kezelhetők (lásd még 4.3 és 4.8 pont).

Hepatotoxicitás

Ritka esetekben súlyos májkárosodást írtak le, amely magába foglalja a cholestasist, icterust, májnekrózist és a halálos kimenetelű májelégtelenséget (lásd 4.8 és 4.5 pont). Az aszparaginázzal végzett kezelés előtt és alatt a májfunkciós paraméterek szoros ellenőrzése szükséges.

Amennyiben a betegnél súlyos májkárosodás (a bilirubinszt meghaladja a normál tartomány felső határának (upper limit of normal, ULN) 3-szorosát; a transzaminázok szintje meghaladja az ULN 10-szeresét), súlyos hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia vagy véralvadási zavar (például vénás sinus thrombosis, súlyos vérzés) alakul ki, az aszparagináz-kezelést meg kell szakítani.

Allergia és anaphylaxia

Az aszparagináz nem adható be bólus intravénás injekció formájában a súlyos anaphylaxiás reakciók kockázata miatt.

Előzőleg intracutan próba végezhető vagy kis mennyiségű intravénás teszt dózis alkalmazható.

Ugyanakkor egyik eljárás sem teszi lehetővé annak pontos előrejelzését, hogy mely betegek fognak allergiás reakciót tapasztalni.

Amennyiben allergiás tünetek jelentkeznek, az aszparagináz alkalmazását azonnal le kell állítani, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni, amelybe beletartozhat antihisztaminok és kortikoszteroidok adása.

Véralvadási zavarok

A fehérjeszintézis aszparagináz okozta gátlása (a II-es, V-ös, VII-es, VIII-as és IX-es faktor, a protein C és S, valamint az antitrombin III [AT III] csökkent szintézise) miatt véralvadási zavarok léphetnek fel, amelyek megnyilvánulhatnak thrombosisban, disszeminált intravascularis coagulációban (DIC) vagy vérzésben. A thrombosis kockázata magasabbnak tűnik a vérzés kockázatánál. Centrális vénás katéterek használata kapcsán fellépő, tünetekkel járó thrombosit is leírtak.

A thromboticus eseményeknek körülbelül fele az agyi erekben történik. Vénás sinus thrombosis alakulhat ki. Az ischaemiás stroke ritka.

A véralvadás fiziológiás gátlószereinek (protein C, protein S, antitrombin) szerzett vagy genetikai eredetű csökkent szintjét is leírták a vascularis szövődményekkel összefüggésben.

Fontos az alvadási paraméterek gyakori ellenőrzése az aszparagináz-kezelés előtt és alatt. Amennyiben az AT III-szt csökkent, szakorvos tanácsát kell kérni.

Hyperglykaemiás állapotok

Az aszparagináz hyperglykaemiát válthat ki a csökkent inzulintermelés következtében. Ezen kívül csökkentheti a pancreas β -sejtjeinek inzulinszekrécióját, és károsíthatja az inzulinreceptorok működését. A szindróma általában magától megszűnik. Ugyanakkor ritka esetekben diabeteses ketoacidosishoz vezethet. A kortikoszteroidokkal végzett egyidejű kezelés hozzájárulhat ehhez a hatáshoz. A szérumban és a vizeletben glükózszintjét rendszeresen ellenőrizni, és klinikailag indokolt esetben kezelni kell.

Antineoplasztikus szerek

Az aszparagináz által kiváltott tumorsejt-destrukció következtében nagy mennyiségű húgysav szabadulhat fel, hyperuricaemiát eredményezve. Egyéb antineoplasztikus gyógyszerek együttese hozzájárul ehhez a hatáshoz. A vizelet agresszív lúgosításával és allopurinol alkalmazásával megelőzhető az urát-nephropathia.

Glükokortikoidok

Az aszparaginázzal és prednizzonnal végzett indukciós terápia alatt a thrombosis magasabb kockázatát észlelték olyan gyermekeknél, akiknél genetikai eredetű prothromboticus kockázati tényezők (az V-ös faktor G1691A-mutációi, a protrombin G20210A-variánsa, T677T-genotípusú metilén-tetrahidrofolát-reduktáz [MTHFR], emelkedett lipoprotein A-szint, hyperhomocysteinaemia) álltak fenn.

Fogamzásgátlók

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az aszparagináz-kezelés során, valamint a kezelés befejezését követően 7 hónapig. Mivel az orális fogamzásgátló hatóanyagai és az aszparagináz közötti közvetett interakció nem zárható ki, ilyen klinikai helyzetben az orális fogamzásgátlók nem tekinthetők kellően biztonságosnak (lásd 4.6 pont).

Philadelphia-kromoszóma-pozitív betegek

A Spectrila hatásosságát és biztonságosságát Philadelphia-kromoszóma-pozitív betegek esetében nem igazolták.

Ajánlott kontrollvizsgálatok a betegek valamennyi korcsoportjára vonatkozóan

Aszparagináz-aktivitás

Az aszparagináz-aktivitás gyorsult csökkenésének kizárása érdekében elvégezhető az aszparagináz aktivitási szintjének mérése a szérumban vagy a plazmában. Az aktivitási szinteket lehetőség szerint az aszparagináz utolsó beadása után három nappal kell mérni, vagyis általában közvetlenül az aszparagináz következő dózisának beadása előtt. Az alacsony aszparagináz-aktivitási szintet gyakran kíséri anti-aszparagináz antitestek megjelenése. Ilyen esetekben megfontolandó másik aszparagináz-készítményre váltani. Először szakorvos tanácsát kell kérni.

Hypoalbuminaemia

A gátolt fehérjeszintézis következtében a szérumban fehérje- (különösen albumin-) szint nagyon gyakran csökken az aszparaginázzal kezelt betegeknél. Mivel a szérumban fehérjék fontosak bizonyos hatóanyagok kötéséhez és transzportjához, a szérumban fehérjeszintet rendszeresen ellenőrizni kell.

Hyperammonaemia

Minden olyan betegnél meg kell határozni a plazma ammóniaszintjét, akinél tisztázatlan eredetű neurológiai tünetek vagy súlyos és hosszan tartó hányás lép fel. Súlyos klinikai tünetekkel járó hyperammonaemia esetén meg kell kezdeni a plazma ammóniaszintjét gyorsan csökkentő terápiás intézkedéseket és gyógyszeres kezelést (például a fehérjebevitel csökkentése és haemodialysis),

valamint a katabolikus állapot visszafordítását, továbbá fokozni kell a nitrogéntartalmú salakanyagok eltávolítását és szakorvos tanácsát kell kérni.

Reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma

Ritka esetekben bármely aszparagináz-készítménnyel végzett kezelés alatt jelentkezhet reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS) (lásd 4.8 pont). Ezt a tünetegyüttest mágneses rezonancia képalkotás (MRI) során főként az agy posterior régióiban észlelhető reverzibilis (néhány naptól néhány hónapig fennálló) laesiók/oedema jellemzi. Az RPLS tünetei közé elsősorban az emelkedett vérnyomás, a görcsrohamok, fejfájás, a mentális státuszban bekövetkező változások, valamint az akut látásromlás (elsősorban kérgi vakság és homonym hemianopia) tartoznak. Nem tisztázott, hogy az RPLS-t az aszparagináz, az egyidejű kezelés vagy az alapbetegségek okozzák-e. Az RPLS-re tüneti kezelést kell alkalmazni, amelybe beletartozik az esetleges görcsrohamok kezelése. Szükséges lehet az egyidejűleg alkalmazott immunuszuppresszív gyógyszerek alkalmazásának leállítása vagy dózisének csökkentése. Szakorvos tanácsát kell kérni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Általános információk

Az aszparagináz a májműködésre gyakorolt hatása révén fokozhatja más gyógyszerek toxicitását, például fokozott hepatotoxicitás jelentkezhet potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel együtt történő alkalmazás esetén, fokozott lehet a májban metabolizálódó vagy plazmafehérjékhez kötődő gyógyszerek toxicitása, illetve módosulhat a plazmafehérjékhez kötődő gyógyszerek farmakokinetikája és farmakodinamikája. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni olyan betegeknél, akik a májban metabolizálódó egyéb gyógyszereket kapnak. Potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek és aszparagináz egyidejű adásakor ellenőrizni kell a májfunkciós paramétereket (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Myeloszuppresszív szerek

Aszparagináz-tartalmú terápiás protokollokkal végzett kezelés során potenciálisan mindhárom myeloid sejtvonalat (erythrocytákat, leukocytákat, thrombocytákat) érintő myeloszuppresszió, valamint fertőzések jelentkezhetnek. Ehhez jelentősen hozzájárul a myeloszuppresszív, valamint ismert fertőzéseket okozó gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés, ezért a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a myeloszuppresszió és fertőzés okozta esetleges panaszok és tünetek kialakulását (lásd 4.8 pont).

Vinkrisztin

A vinkrisztin és az aszparagináz toxikus hatása additív lehet, amennyiben a két szert egyidejűleg alkalmazzák. Ezért a vinkrisztint az aszparagináz adása előtt 3–24 órával kell adni a toxicitás minimalizálása érdekében.

Glükokortikoidok és/vagy antikoagulánsok

Glükokortikoidok és/vagy antikoagulánsok aszparaginázzal történő egyidejű alkalmazása fokozhatja az alvadási paraméterekben bekövetkező változások kockázatát (lásd 4.4 pont).

Ez fokozhatja a vérzésre (antikoagulánsok esetében), illetve a thrombosisra (glükokortikoidok esetében) való hajlamot. Ezért antikoagulánsok (pl. kumarin, heparin, dipiridamol, acetilszalicilsav vagy nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek) vagy glükokortikoidok egyidejű adása esetén óvatosság szükséges.

Metotrexát (MTX)

A fehérjeszintézis aszparagináz-indukált aszparagin-depléció következtében létrejövő gátlásáról kimutatták, hogy gyengíti a MTX citotoxikus hatását, a MTX antineoplasztikus aktivitásához ugyanis szükséges a sejtek replikációja. Ez az antagonizmus akkor figyelhető meg, ha az aszparagináz a

metotrexát előtt vagy azzal egyidejűleg adják. Ezzel szemben a metotrexát tumorellenes hatásait serkenti, ha az aszparagináz a metotrexát-kezelés után 24 órával alkalmazzák. Erről a kezelési rendről igazolták, hogy csökkenti a metotrexát gastrointestinalis és haematológiai hatásait.

Citarabin

Laboratóriumi *in vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy a nagy dózisú citarabin hatásosságát aszparagináz előzetes adása csökkenti. Ha azonban az aszparagináz a citarabin után adták, szinergista hatás volt megfigyelhető. Ez a hatás körülbelül 120 óras különbséggel alkalmazott kezelések esetén volt a legkifejezettebb.

Védőoltások

Az élő vakcinákkal végzett egyidejű oltás fokozza a súlyos fertőzés kockázatát. Ezért élő vakcinákkal a leukaemia elleni kezelés befejezése után legkorábban 3 hónappal végzendő immunizálás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és kerülniük kell a teherbeesést az aszparagináz-tartalmú kemoterápiával végzett kezelés alatt és a kezelés befejeződését követően 7 hónapig. Mivel az orális fogamzásgátló hatóanyagai és az aszparagináz közötti közvetett interakció nem zárható ki, ilyen klinikai helyzetben az orális fogamzásgátlók nem tekinthetők kellően biztonságosnak. Fogamzóképes korban lévő nőknél orális fogamzásgátlók helyett más módszer alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, és fel kell hívni a figyelmüket, hogy az aszparagináz-kezelés időszakában és a kezelés befejezését követően 4 hónapig nem javasolt a gyermeknemzés.

Terhesség

Az aszparagináz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az aszparaginázzal nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatoknál, azonban az aszparagináz-készítményekkel egereknél, patkányoknál, csirkéknél és nyulaknál végzett vizsgálatok embriotoxikus és teratogén hatásokat igazoltak (lásd 5.3 pont). Állatkísérletekből származó eredmények és hatásmechanizmusa alapján a Spectrila nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota aszparagináz-kezelést tesz szükségessé.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aszparagináz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel szoptatott csecsemőknél potenciálisan súlyos mellékhatások léphetnek fel, a Spectrila alkalmazását szoptatás alatt abba kell hagyni.

Termékenység

Az aszparagináz termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Spectrila közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, főként az idegrendszerre és a gastrointestinalis rendszerre kifejtett potenciális hatásai révén (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az aszparagináz primer toxicitása a baktériumfehérje-expozíció által kiváltott immunológiai reakciók eredménye. A túlérzékenységi reakciók az átmeneti kipirulástól, illetve bőrkiütéstől vagy urticariától a bronchospasmusig, angiooedemáig és anaphylaxiáig terjednek.

Ezen kívül az aszparagináz zavart okozhat azokban a szervrendszerekben, amelyekben nagymértékű fehérjeszintézis folyik. A csökkent fehérjeszintézis elsősorban májkárosodáshoz, akut pancreatitishez, hyperglykaemiával járó csökkent inzulintermeléshez, alvadási faktorok (különösen fibrinogén és antitrombin III) alvadási zavarokat (thrombosis, vérzés) eredményező csökkent termelődéséhez, valamint hypertriglyceridaemiát eredményező csökkent lipoprotein-termelődéshez vezethet.

A Spectrila legsúlyosabb nemkívánatos hatásai közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók, például anaphylaxiás sokk (ritka), a thromboemboliás események (gyakori), az akut pancreatitis (gyakori) és a súlyos hepatotoxicitás, pl. sárgaság, májnekrózis, májelégtelenség (ritka).

A Spectrila leggyakrabban megfigyelt (nagyon gyakori) nemkívánatos hatásai közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók, a hyperglykaemia, hypoalbuminaemia, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, oedema, fáradékonyság és a laboratóriumi paraméterekben (pl. transzaminázok, bilirubin, vérzsírok szintjei, alvadási paraméterek) bekövetkező változások.

Mivel a Spectrila-t általában más antineoplasztikus szerekkel kombinációban alkalmazzák, a nemkívánatos hatásokat gyakran nehéz elkülöníteni az egyéb gyógyszerek nemkívánatos hatásaitól.

A nemkívánatos hatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázatban felsorolt következő mellékhatások gyűlteke össze a Spectrila-val 125, újonnan diagnosztizált akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő gyermek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokból, valamint *E. coli*-ből származó egyéb aszparagináz-készítmények forgalomba hozatalát követő alkalmazása kapcsán gyermekek és felnőttek körében szerzett tapasztalatok alapján. A nemkívánatos hatások gyakoriság szerint kerültek felsorolásra, a leggyakoribbal kezdve. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

A táblázatban szereplő gyakoriságok meghatározása az alábbi megállapodás szerint történt: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat

Szervrendszer	Gyakoriság és nemkívánatos hatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nem ismert Fertőzések
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC), anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Túlérzékenység, beleértve a kipirulást, bőrkiütést, hypotensiót, oedemát/angiooedemát, urticariát, dyspnoét Gyakori Túlérzékenység, beleértve a bronchospasmust Ritka Anaphylaxiás sokk

Szervrendszer	Gyakoriság és nemkívánatos hatás
Endokrin betegségek és tünetek	Nagyon ritka Szekunder hypothyreosis, hypoparathyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hyperglykaemia, hypoalbuminaemia Gyakori Hypoglykaemia, csökkent étvágy, fogyás Nem gyakori Hyperuricaemia, hyperammonaemia Ritka Diabeteses ketoacidosis
Pszichiátriai kórképek	Gyakori Depresszió, hallucináció, zavartság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Neurológiai panaszok és tünetek, beleértve az agitációt, szédülést és aluszékonyságot Nem gyakori Fejfájás Ritka Ischaemiás stroke, reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS), convulsio, eszméletzavarok, beleértve a kómát Nagyon ritka Tremor
Érbetegségek és tünetek	Gyakori Thrombosis, különösen sinus cavernosus thrombosis vagy mélyvénás thrombosis, vérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom Gyakori Akut pancreatitis Ritka Haemorrhagiás pancreatitis, nekrotizáló pancreatitis, parotitis Nagyon ritka Halálos kimenetelű pancreatitis, pancreas-pseudocysta
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Ritka Májelégtelenség potenciálisan halálos kimenetellel, májnekrózis, cholestasis, sárgaság Nem ismert Steatosis hepatis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Oedema, kimerültség Gyakori Fájdalom (hátfájás, ízületi fájdalom)

Szervrendszer	Gyakoriság és nemkívánatos hatás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori A transzaminázszintek, a bilirubinszint, az alkalikusfoszfatáz-aktivitás, a koleszterinszint, trigliceridszint, a nagyon alacsony denzitású lipoprotein szint (very-low-density lipoprotein, VLDL), a lipoprotein-lipáz-aktivitás, a karbamidszint, az ammóniaszint és a laktát-dehidrogenáz-szint (LDH) emelkedése a vérben. Az antitrombin III-szint, a fibrinogénszint, a koleszterinszint, az alacsony denzitású lipoprotein szint (LDL) és az összfehérjeszint csökkenése a vérben. Gyakori Az amiláz- és lipázszint emelkedése, kóros elektroencefalogram (EEG) (csökkent alfa-hullám-aktivitás, fokozott téta- és delta-hullám-aktivitás)

Kiválasztott nemkívánatos hatások ismertetése

Immunrendszeri betegségek és tünetek

A Spectrila indukálni képes a különböző immunglobulin-osztályokba (IgG, IgM, IgE) tartozó antitesteket. Ezek az antitestek allergiás klinikai reakciókat idézhetnek elő, inaktíválhatják az aszparagináz enzimaktivitását vagy gyorsíthatják eliminációját.

Az allergiás reakciók kipirulásban, bőrkütsben, fájdalomban (ízületi fájdalom, hátfájás és hasi fájdalom), hypotensióban, oedemában/angiooedemában, urticariában, dyspnoében, bronchospasmusban, sőt akár anaphylaxiás sokkban nyilvánulhatnak meg.

Az allergiás reakciók fellépésének valószínűsége a beadott dózisok számával növekszik, de nagyon ritka esetekben az aszparagináz első dózisára is megjelenhetnek. Az aszparaginázzal szembeni legtöbb túlérzékenységi reakció a későbbi kezelési fázisok (reindukciós kezelés, késői intenzifikáció) során figyelhetők meg.

Egy klinikai vizsgálatban, amelyet újonnan diagnosztizált ALL-ban szenvedő gyermekek bevonásával végeztek (MC-ASP.5/ALL vizsgálat), a következő gyakoriságokkal figyeltek meg allergiás reakciókat (2. táblázat).

2. táblázat: Allergiás reakciókat mutató betegek gyakorisága (MC-ASP.5/ALL; a biztonságosság elemzése alapjául szolgáló adatállomány)

Kezelési csoport	Spectrila	Referencia aszparagináz
Betegek száma	97	101
Az indukciós kezelés során az aszparagináz-infúzió beadása után 12 órán belül jelentkező allergiás reakciók	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Az indukciós kezelés során az aszparagináz-infúzió beadása után 24 órán belül jelentkező bármilyen allergiás esemény*	16 (16%)	24 (24%)
*Beletartozik az aszparagináz-infúzió beadása után 12 órán belül jelentkező összes allergiás reakció, valamint az aszparagináz-infúzió beadása után 24 órán belül jelentkező, a következő CTCAE megnevezések alatt regisztrált valamennyi nemkívánatos esemény: syncope (ájulás), hypotensio, bőrküts, kipirulás, pruritus, dyspnoe, az injekció beadási helyén jelentkező reakció vagy légúti obstrukció.		

A 12, 1 év alatti csecsemő egyikénél sem figyeltek meg allergiás reakciót a Spectrila-val végzett kezelés alatt (MC-ASP.6/INF vizsgálat).

Allergiás tünetek jelentkezése esetén a Spectrila alkalmazását azonnal le kell állítani (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Az 1–18 éves korú, *de novo* ALL-ban szenvedő gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálatban (MC-ASP.5/ALL vizsgálat) az indukciós kezelés 33. napjáig a Spectrila-csoportban 10 betegnél (10,3%), a referencia-csoportban pedig 9 betegnél (8,9%) mértek legalább egy időpontban pozitív anti-aszparagináz-antitest-titert.

A betegeknek mindkét csoportban hasonló arányban jelentek meg anti-aszparagináz antitestek a posztindukciós kezelési fázis kezdete előtt (54,6%-ban a Spectrila esetében vs. 52,5%-ban a referencia *E. coli*-aszparagináz esetében). Az anti-aszparagináz antitestek a legtöbb esetben a 33. napon beadott utolsó aszparagináz-infúzió és a poszt-indukciós kezelés 79. napon történő megkezdése közötti időszakban alakultak ki.

A tizenkét, 1 év alatti csecsemő egyikénél sem figyeltek meg anti-aszparagináz antitesteket a Spectrila-val végzett kezelés alatt (MC-ASP.6/INF vizsgálat).

Hypothyreosis

Néhány esetben beszámoltak átmeneti szekunder hypothyreosistról, amit valószínűleg a szérumban tiroxinkötőglobulin-szintjének csökkenése okoz a fehérjeszintézis aszparagináz által kiváltott gátlása következtében.

Hypoalbuminaemia

A gátolt fehérjeszintézis következtében a szérumban fehérje- (különösen albumin-) szint nagyon gyakran csökken az aszparaginázzal kezelt betegeknek (lásd 4.4 pont). A hypoalbuminaemia következtében oedema alakulhat ki.

Dyslipidaemia

Aszparaginázzal kezelt betegeknek nagyon gyakran figyelhetők meg a vér lipidszintjeiben bekövetkező enyhe-közepes mértékű eltérések (például emelkedett vagy csökkent koleszterinszint, emelkedett trigliceridszint, csökkent VLDL-frakció és csökkent LDL-szint, fokozott lipoprotein-lipáz aktivitás), amelyek a legtöbb esetben klinikai tünetek nélkül jelentkeznek. Glükokortikoidok egyidejű adása hozzájáruló tényező lehet. Ugyanakkor ritka esetekben súlyos hypertriglyceridaemiáról (trigliceridszint > 1000 mg/dl) számoltak be, ami fokozza az akut pancreatitis kialakulásának kockázatát. Az aszparagináz-kezelés kapcsán fellépő hyperlipidaemiát annak súlyosságától és a klinikai tünetektől függően kezelni kell.

Hyperammonaemia

Aszparagináz-tartalmú terápiás protokollokkal kezelt betegeknek nem gyakori esetekben beszámoltak hyperammonaemiáról, különösen olyan betegeknek, akik még májkárosodásban is szenvedtek. Nagyon ritka esetekben súlyos hyperammonaemiáról számoltak be, ami neurológiai rendellenességeket, például görcsrohamokat és kómát idézhet elő.

Hyperglykaemia és hypoglykaemia

Az aszparaginázzal végzett kezelés során nagyon gyakran figyelhetők meg változások a pancreas endokrin működésében, amelyek elsősorban hyperglykaemia formájában nyilvánulnak meg. Ezek az események általában átmenetiek.

Ritka esetekben diabeteses ketoacidosisról számoltak be.

Hypoglykaemiát – legtöbbször klinikai tünetek nélkül – gyakran figyeltek meg aszparaginázzal kezelt betegeknek. A reakcióhoz vezető mechanizmus nem ismert.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Az aszparagináz-tartalmú terápiás protokollokkal kezelt betegeknek megfigyelt nemkívánatos központi idegrendszeri hatások közé tartoznak az EEG-eltérések, görcsrohamok, szédülés, aluszékonyság, kóma és fejfájás.

Ezen idegrendszeri rendellenességek oka nem tisztázott. Szükséges lehet a hyperammonaemia és a vénás sinus thrombosis kizárása.

Ritka esetekben RPLS-t figyeltek meg az aszparagináz-tartalmú terápiák során.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Hányingert/hányást nagyon gyakran figyeltek meg aszparagináz-tartalmú terápiás protokollokkal kezelt betegeknek, ezek a tünetek azonban általában enyhék. Étvágytalanságról, hasi görcsökről, hasmenésről és testtömegcsökkenésről szintén beszámoltak.

Akut pancreatitis a betegek kevesebb, mint 10%-ánál alakult ki. Ritka esetekben haemorrhagiás vagy nekrotizáló pancreatitis alakul ki. Egyes esetekben beszámoltak halálos kimenetelről. A szakirodalomban beszámoltak aszparagináz által kiváltott parotitis néhány esetéről.

Gyermekek és serdülők

A Spectrila 1 évesnél fiatalabb csecsemőknél történő alkalmazásának biztonságosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Felnőttek és egyéb különleges betegcsoportok

Minőségileg ugyanazok az aszparagináz által előidézett nemkívánatos hatások figyelhetők meg felnőtteknél és gyermekeknél, ezek közül néhány nemkívánatos hatásról (például thromboemboliás események) azonban ismert, hogy felnőtt betegekben nagyobb gyakorisággal fordulnak elő, mint gyermekeknél és serdülőknél.

A társbetegségek, például a máj- és/vagy vesekárosodás magasabb gyakorisága miatt az 55 év feletti betegek általában rosszabbul tolerálják az aszparagináz-kezelést, mint a gyermekek és serdülők.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére (a részleteket lásd alább).

Nemzeti Népegészségügyi és

Gyógyszerészeti Központ

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

elektronikus bejelentő form:

<https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>

e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

Az aszparaginázzal túlادagolási esetről nem számoltak be. Specifikus antidotum nincs. A kezelés tüneti és szupportív jellegű.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineoplasztikus szerek, egyéb antineoplasztikus szerek, ATC kód: L01XX02

Hatásmechanizmus

Az aszparagináz aszparaginsavvá és ammóniává hidrolizálja az aszparagint. A normál sejtekkel ellentétben a lymphoblastos tumorsejtekben az aszparagin-szintetáz jelentősen csökkent expressziója miatt nagyon korlátozott az aszparagin-szintetizálási kapacitás. Ezért ezek a sejtek exogén forrásból származó aszparagint igényelnek, amely az extracelluláris környezetből, diffúzióval jut be. A szérumszparagináz-indukált aszparagin-depléciónak eredményeként a fehérjeszintézis zavart szenved a lymphoblastos tumorsejtekben, ugyanakkor a legtöbb normál sejtet megkíméli. Az aszparagináz toxikus lehet a gyorsan osztódó, és bizonyos mértékben az exogén aszparagin-ellátástól függő normál sejtekre is.

Az aszparagin extra- és intravascularis tér közötti koncentrációgrádiense miatt a későbbiekben az extracelluláris terekben, például a cerebrospinalis folyadékban is csökken az aszparagin szintje.

Farmakodinámiás hatások

Egy, *de novo* ALL-ban szenvedő gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatban (MC-ASP.4/ALL vizsgálat) igazolták, hogy a szérumban az átlagos aszparagin-koncentráció közvetlenül az aszparagináz-infúzió befejeződése után az adag előtt mért körülbelül 40 µM-os koncentrációról a bioanalitikai módszerre vonatkozó alsó kimutathatósági határ alá (< 0,5 µM) esett. A szérumban az átlagos aszparagin-koncentráció a közvetlenül az első aszparagináz-infúzió vége után mérhető 0,5 µM alatti értéken maradt az utolsó infúziótól számított legalább három napon át. Ezt követően az aszparagin szérumkoncentrációja ismét emelkedni kezdett, és 1–3 héten belül visszatért a normál tartományba.

Az aszparagináz az aszparaginin kívül a glutamin aminosavat is képes hasítani glutaminsavvá és ammóniává, bár sokkal kisebb hatékonysággal. Az aszparaginázzal végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az aszparagináz csak csekély mértékben, és igen nagy interindividuális változékonyság mellett befolyásolja a glutaminszintet. A glutamin szérumkoncentrációja az adag beadása előtt mért körülbelül 400 µM-os koncentrációról legfeljebb 50%-kal csökkent közvetlenül az aszparagináz-infúzió végére, de gyorsan, néhány órán belül visszatért a normál tartományba.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

1-18 éves korú, de novo ALL-ban szenvedő gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálat
A Spectrila hatásosságát és biztonságosságát egy natív *E. coli*-aszparaginázával (referencia gyógyszer) hasonlították össze egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálat során (MC-ASP.5/ALL vizsgálat; az ALL DCOG ALL10 kezelési protokollja alapján), amelyet 199, *de novo* ALL-ban szenvedő 1–18 éves gyermek és serdülő bevonásával végeztek. A betegek 5000 E/m² aszparaginázt (Spectrila összehasonlítva egy referencia *E. coli*-aszparaginázzal) kaptak az indukciós kezelés 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. és 33. napján. Az indukciós kezelés után a betegek kezelését olyan kemoterápiás protokollokkal folytatták, amelyek aszparaginázokkal végzett kezelést tartalmaztak. Az elsődleges végpont az indukciós kezelés során a szérumban teljes aszparagin-depléciót mutató betegek aránya volt (meghatározás szerint a mennyiségi meghatározás alsó határa [$< 0,5 \mu\text{M}$] alatti aszparagin-szérumszintek valamennyi időpontban, a 12. naptól a 33. napig mérve). A vizsgálat célja a Spectrila aszparagináz referencia *E. coli*-aszparaginázhoz viszonyított non-inferioritásának igazolása volt az elsődleges végpont tekintetében.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 3. táblázatban látható:

3. táblázat: Hatásossági eredmények (MC-ASP.5/ALL; teljes elemzési adatállomány)

Kezelési csoport	Spectrila	Referencia aszparagináz
Betegek száma	98	101
Teljes aszparagin-deplécio a szérumban		
Igen	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
Nem	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Nem értékelhető	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Különbség (95%-os CI ^a); P-érték ^b	0,8% (-6,25%; 8,04%); P = 0,0028	
Teljes aszparagin-deplécio a cerebrospinalis folyadékban		
Igen ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
Nem	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
Nem értékelhető	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Különbség (95%-os CI ^a)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
A teljes remisszió aránya az indukciós kezelés végén		
Igen	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
Nem	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Nem értékelhető / nem ismert	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Különbség (95%-os CI ^a)	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	

Kezelési csoport	Spectrila	Referencia aszparagináz
Betegek száma	98	101
MRD státusz az indukciós kezelés végén		
MRD negatív	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
MRD pozitív	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
Nem értékelhető / nem ismert	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Különbség (95%-os CI ^a)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	
CI = konfidencia-intervallum; CSF = cerebrospinalis folyadék; MRD = minimális reziduális betegség		
^a Feltétel nélküli egzakt konfidencia-intervallum Chan és Zhang módszere alapján		
^b A binomiális különbségekre vonatkozó feltétel nélküli non-inferioritási egzakt próba korlátozott maximális valószínűségi becslések alapján		
^c A betegeket akkor tekintették reszpondernek, ha a protokoll 33. napján a cerebrospinalis folyadék aszparaginszintje a mennyiségi meghatározás alsó határa alatt volt.		

Indukciós kezelés során az aszparaginázra jellemző nemkívánatos gyógyszerhatásokat, úgymint emelkedett májenzim-/bilirubinszinteket ($\geq$ CTCAE III. súlyossági fok: 44,3% vs. 39,6%), vérzést vagy thromboemboliát, ($\geq$ CTCAE II. súlyossági fok: 2,1% vs. 4,0%) illetve neurotoxicitást ($\geq$ CTCAE III. súlyossági fok: 4,1% vs. 5,9%) mindkét csoportban (Spectrila vs. referencia készítmény) hasonló gyakorisággal figyeltek meg.

De novo ALL-ban szenvedő csecsemők bevonásával végzett vizsgálat

Egy nem kontrollos klinikai vizsgálatban (MC-ASP.6/INF vizsgálat) 12, *de novo* ALL-ban szenvedő csecsemőt (medián életkor [tartomány] az első infúzió időpontjában: 6 hónap [0,5–12,2 hónap]) kezelték Spectrila-val az INTERFANT-06 protokoll keretében. A betegek aszparaginázt kaptak az indukciós kezelés 15., 18., 22., 25., 29. és 33. napján 10 000 E/m² adagban, melyet a beteg beadáskori aktuális életkora szerint korrigáltak (< 6 hónap: 6700 E/m²; 6–12 hónap: 7500 E/m²; > 12 hónap: 10 000 E/m²). A 12 beteg közül 11-nél (92%) sikerült teljes aszparagin-depléciót elérni a szérumban. Mind a 12 beteg (100%) teljes remisszióba került (complete remission, CR) az indukciós kezelést követően.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Spectrila farmakokinetikai paramétereit 7 felnőtt betegnél határozták meg, 5000 E/m² intravénás infúzióban történt beadását követően.

Felszívódás

Az aszparagináz nem szívódik fel a gastrointestinalis tractusból, ezért a Spectrila-t intravénásan kell adni.

Eloszlás

Az aszparagináz főként az intravasculáris térben oszlik el. Az átlagos (standard deviáció, SD) eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (V_{dss}) 2,47 l (0,45 l) volt.

Úgy tűnik, hogy az aszparagináz mérhető mennyiségekben nem jut át a vér-agy gáton.

A szérum-aszparagináz-aktivitás maximumának mediánja (tartomány) 2324 E/l (1625–4819 E/l) volt.

Az aszparagináz-aktivitás az infúzió beadásának vége után körülbelül 2 órával érte el maximumát.

Aszparagináz 5000 E/m² dózisban, háromnaponta történt ismételt alkalmazását követően az mélyponti szérum-aszparagináz-aktivitás szintjei a 108 és 510 E/l tartományban voltak.

Biotranszformáció

Az aszparagináz metabolizmusa nem ismert, de vélhetően a reticulohistiocytás rendszerben történő, valamint szérumproteázok általi lebontással megy végbe.

Elimináció

Az szérumszparagináz-aktivitás átlagos $\pm$ SD terminális felezési ideje (eliminációs felezési idő) $25,8 \pm 9,9$ óra volt, és a 14,2 és 44,2 óra közötti tartományban mozgott.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Az aszparaginázzal végzett klinikai vizsgálatokban a betegek többségénél 100 E/l-t meghaladó mélyponti szérumszparagináz-aktivitási szinteket értek el, ami csaknem mindig korrelált a szérumban és a cerebrospinalis folyadékban (CSF) tapasztalt teljes aszparagin-deplécióval. Általában még annál a néhány betegnél is teljes aszparagin-depléciót tapasztaltak a szérumban és a cerebrospinalis folyadékban, akiknél a mélyponti szérumszparagináz-aktivitási szint 10–100 E/l volt.

Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai paramétereket 5000 E/m² Spectrila beadása után, 14, *de novo* ALL-ban szenvedő gyermeknél és serdülőnél (életkor: 2–14 év) határozták meg (MC-ASP.4/ALL vizsgálat). Az eredmények a 4. táblázatban láthatók.

4. táblázat: A Spectrila farmakokinetikai paraméterei 14 gyermeknél és serdülőnél

Paraméter	Medián (tartomány)
Görbe alatti terület (AUC _{0-72h})	60 165 (38 627 – 80 764) U*h/l
Maximális szérumkoncentráció (C _{max})	3527 (2231 – 4526) U/l
A C _{max} eléréséig eltelt idő	0 (0 – 2) h
Felezési idő	17,33 (12,54 – 22,91) h
Össz-clearance	0,053 (0,043 – 0,178) l/h
Eloszlási térfogat	0,948 (0,691 – 2,770) l

A medián mélyponti szérumszparagináz-aktivitást 81, *de novo* ALL-ban szenvedő gyermeknél és serdülőnél mérték az indukciós kezelés során, az aszparagináz infúzió beadása után három nappal (közvetlenül azelőtt, hogy a következő adagot beadták), és ennek értéke a 168 és 184 U/l közötti tartományban mozgott (MC-ASP.5/ALL vizsgálat).

A mélyponti szérumaktivitást mérték a szérumban 12, *de novo* ALL-ban szenvedő csecsemőnél (születéstől 1 éves korig) (MC-ASP.6/INF vizsgálat). A mélyponti szérumszparagináz-aktivitás mediánja (tartomány) a 18. napon 209 (42–330) E/l, a 25. napon 130 (6–424) E/l, a 33. napon pedig 32 (1–129) E/l volt. Az előző két méréshez képest a 33. napi alacsonyabb medián aktivitási szint részben abból ered, hogy ezt az utolsó szérummintát az aszparagináz utolsó infúziója után 4 nappal vették, nem pedig három nap elteltével, mint az egyéb alkalmakkor.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányon végzett nem klinikai jellegű, ismételt adagolású dózistoxicitási és biztonságossági farmakológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható, kivéve egy enyhe, de szignifikáns salureticus hatást, amely az ALL-ban szenvedő betegek számára ajánlottnál alacsonyabb adagok mellett jelentkezett. Ezen kívül a vizelet pH magasabb, és a vesék relatív tömege nagyobb volt a maximális humán expozíciót kellően meghaladónak tekinthető expozíciók mellett, ami a klinikai alkalmazásra nézve csekély relevanciát jelez.

Az aszparaginázzal kapcsolatosan publikált adatokból származó bizonyítékok alapján az aszparagináz mutagén, klasztogén és karcinogén potenciálja elhanyagolható.

Az aszparagináz a klinikai alkalmazásra javasolt adagokhoz hasonló vagy azokat meghaladó (E/m² alapon) dózisokban számos fajnál, köztük egereknél, patkányoknál és/vagy nyulaknál növelte a

malformációk (köztük a központi idegrendszert, a szívet és a vázrendszert érintő malformációk), valamint a foetalis halálozás előfordulási gyakoriságát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

4 év

Elkészített és hígított oldat

A készítmény felbontása után 2 °C – 8 °C-on 2 napon át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem történik meg azonnal, a felhasználó felelős a felhasználás előtti tárolási időért és körülményekért, és 2°C – 8°C-on a tárolási idő általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás/hígítás ellenőrzött, validáltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 000 egység aszparaginázt tartalmazó szintelen, 20 ml-es injekciós üveg (I-es típusú üveg), butil gumidugóval, alumíniumlemezzel és lepattintható műanyag kupakkal lezárva.

1 vagy 5 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A por feloldásához egy injekciós fecskendővel óvatosan be kell fecskendezni 3,7 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üveg belső falára irányítva (nem szabad közvetlenül a porra vagy a porba fecskendezni). Az injekciós üveg tartalmának feloldódását lassú forgatással kell elérni (a rázás következtében történő habképződést el kell kerülni). Az elkészített oldat enyhén opaleszkáló lehet.

Az aszparagináz számított mennyiségét tovább kell oldani 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. január 14.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. szeptember 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

03/2023

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.