

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 ж. «16» _____08_____
№ N066314 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Спектрила, 10000 ХБ, инфузияға ерітінді дайындау үшін концентрат дайындауға арналған лиофилизат

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1. Жалпы сипаттамасы

r-L-аспарагиназа

2.2. Сапалық және сандық құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат – 10000 ХБ r-L-аспарагиназа*

Қалпына келтірілгеннен кейін әрбір мл концентраттың құрамында 2500 ХБ аспарагиназа болады.

Бір бірлік (ХБ) рН 7.3 болғанда және 37 °С температурада минутына бір мкмоль аммиактың босап шығуы үшін қажетті ферменттің саны ретінде анықталады.

*Рекомбинантты ДНҚ технологиясын пайдаланып *Escherichia coli* жасушаларымен өндіріледі.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузияға ерітінді дайындау үшін концентрат дайындауға арналған лиофилизат

Лиофилизацияланған ақ ұнтақ

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Спектрила туғаннан 18 жасқа дейінгі бала пациенттерде және ересек пациенттерде біріктірілген ем құрамында жедел лимфобластық лейкозды емдеуге қолданылады.

4.2 Дозалану режимі және қолдану тәсілі

Спектриланы ісікке қарсы препараттарды тағайындау және енгізу тәжірибесі бар дәрігерлер мен медицина қызметкерлері тағайындауы және енгізуі тиіс. Препаратты тек қана стационар жағдайында қажетті реанимациялық құралдар бар болған кезде қолдану керек.

Дозалану режимі

Аспарагиназа әдетте басқа да ісікке қарсы дәрілермен бірге біріктірілген химиотерапия хаттамаларының компоненті болып табылады (4.5 бөлімін де қараңыз).

Ересек пациенттер және 1 жасдан асқан балалар

Аспарагиназаның вена ішіне ұсынылатын дозасы дене беткейі ауданының (ДБА) шаршы

метрине 5000 халықаралық бірлік (ХБ/м²) құрайды, емнің әрбір үшінші күнінде енгізіледі. Емдеу аспарагиназаның қан сарысуындағы ең төмен белсенділігінің көрсеткіші бойынша бақылануы мүмкін, оны аспарагиназаны соңғы рет енгізгеннен кейін төртінші күні анықтайды, яғни, әдетте аспарагиназаның келесі дозасын тікелей енгізер алдында. Егер аспарагиназаның белсенділігі қажетті мәндерге жетпесе, аспарагиназаның басқа препаратымен емдеуге көшуді қарастыруға болады (4.4 бөлімін қараңыз).

0–12 айлық балалар

Шектеулі деректер негізінде балаларда мынадай дозалар ұсынылған:

- 6 айлыққа дейін: 6700 ХБ/м² ДБА,

- 6-12 айлыққа дейін: 7500 ХБ/м² ДБА.

Спектриланың ересектердегі тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректер шектеулі.

Спектриланың постиндукциялық ем сатыларындағы тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректер шектеулі.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозаны түзету талап етілмейді.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Ауырлық дәрежесі жеңілден орташаға дейінгі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Алайда, бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде Спектриланы қолданбаған жөн (4.3 бөлімін қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерді емдеуге қатысты деректер шектеулі.

Қолдану тәсілі

Спектрила вена ішіне инфузия түрінде ғана енгізуге арналған.

Лиофилизацияланған ұнтақты еріту (қалпына келтіру)

Ұнтақты құтыда еріту үшін инъекцияға арналған 3.7 мл суды шприцтің көмегімен ішкі қабырғаны бойлай баяу ағынмен абайлап құяды (ағынды тікелей ұнтаққа бағыттамау керек). Ішіндегісінің еруіне баяу айналдыру арқылы қол жеткізіледі (сілкіген кезде көпіршіктердің түзілуіне жол бермеу керек). Қалпына келтірілген ерітінді аздап бозаңдануы мүмкін. Қалпына келтірілгеннен кейін 1 мл концентраттың құрамында 2500 ХБ аспарагиназа бар.

Инфузиялық ерітіндіні дайындау

Аспарагиназаның қажетті дозасын алып, инфузияға арналған 50–250 мл 0.9 % натрий хлоридінде сұйылтады.

Аспарагиназаның дайын ерітіндісі вена ішіне инфузия түрінде 0.5–2 сағаттың ішінде енгізуге болады. Аспарагиназаны болусті түрде енгізуге болмайды.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа, *E.coli* штамдарынан алынған нативті (пегилирленбеген) аспарагиназаның кез келген препаратына, немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- панкреатит
- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі (қалыптың жоғарғы шегінен 3 еседен артық билирубин деңгейі, 10 еседен артық трансаминаза деңгейі)
- коагулопатияның бар болуы (мысалы, гемофилия)
- панкреатит, аспарагиназаны алдыңғы енгізу кезіндегі ауыр қан кету немесе ауыр тромбоз.

4.4 Айрықша нұсқаулар және пайдалану кезіндегі сақтандыру шаралары

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту үшін енгізілетін дәрілік препараттың атауы мен серия нөмірін дұрыс жазып қою керек.

Жалпы мәліметтер және мониторинг

Аспарагиназамен емдеу кезінде барлық жас топтарындағы пациенттерде өмірге қауіп төндіретін мынадай асқынулар туындауы мүмкін:

- жедел панкреатит
- гепатоуыттылық
- анафилаксия
- қан ұюының бұзылуы, оның ішінде орталық веналық катетерлерді пайдалануға байланысты симптоматикалық тромбоз
- гипергликемиялық жай-күйлер.

Емдеуді бастағанға дейін билирубиннің, бауыр трансминазаларының деңгейлерін және қан ұюының көрсеткіштерін (мысалы, ішінара тромбопластиндік уақыт (ІТУ), протромбиндік уақыт (ПУ), антитромбин III және фибриноген деңгейі) анықтау керек.

Аспарагиназаны енгізгеннен кейін билирубин, бауыр трансминазалары, қандағы/несептегі глюкоза деңгейлерін, қан ұюының көрсеткіштерін (мысалы, ІТУ, ПУ, антитромбин III, фибриноген және D-димер деңгейлері), амилаза, липаза, триглицеридтер және холестерин деңгейлерін мұқият бақылау ұсынылады.

Жедел панкреатит

Пациенттерде жедел панкреатит дамыған кезде аспарагиназамен емдеуді тоқтату керек. Жедел панкреатит пациенттердің 10%-дан азында дамиды. Сирек жағдайларда геморрагиялық немесе некроздық панкреатит байқалады. Өліммен аяқталған жекелеген жағдайлар туралы хабарланды. Жедел панкреатиттің клиникалық симптомдары іштің ауыруын, жүрек айнуын, құсуды және анорексияны қамтиды. Сарысудағы амилаза және липаза мөлшері әдетте ұлғаяды, әйтсе де жекелеген пациенттерде ақуыздар түзілуінің бұзылуы салдарынан олардың деңгейі қалыпты күйінде қалуы мүмкін. Ауыр гипертриглицеридемиясы бар пациенттер жедел панкреатиттің даму қаупі жоғары топқа жатады.

Мұндай пациенттерге кез келген аспарагиназа препараттарын бұдан былай тағайындауға болмайды (4.3 және 4.8 бөлімдерін де қараңыз).

Гепатоуыттылық

Сирек жағдайларда бауырдың ауыр жеткіліксіздігі, оның ішінде холестаза, сарғаю, бауыр некрозы және өліммен аяқталған бауыр жеткіліксіздігі сипатталды (4.8 және 4.5 бөлімдерін қараңыз). Аспарагиназаны тағайындауға дейін және емдеу барысында бауыр функциясының көрсеткіштерін мұқият бақылау керек.

Пациенттерде бауырдың ауыр жеткіліксіздігі (билирубин деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 3 еседен астам жоғары, трансминазалар деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 10 еседен астам жоғары), ауыр гипертриглицеридемия, гипергликемия немесе қан ұйығыштығының бұзылуы (мысалы, веналық синус тромбозы, ауыр қан кету) дамыған жағдайда аспарагиназамен емдеу тоқтатыла тұруы тиіс.

Аллергия және анафилаксия

Ауыр анафилаксиялық реакциялардың даму қаупіне байланысты аспарагиназаны венаішілік болуымен инъекция түрінде енгізу керек.

Алдын ала терішілік тест жүргізуге немесе аздаған тест-дозаны вена ішіне алдын ала енгізуге болады. Алайда, екі емшара да қандай пациенттерде аллергиялық реакция туындайтынын нақты болжауға мүмкіндік бермейді.

Аллергия симптомдары пайда болған жағдайда аспарагиназаны енгізуді дереу тоқтату және қажетті ем жүргізу талап етіледі, ол антигистаминдік және кортикостероидты препараттарды қолдануды қамтуы мүмкін.

Қан ұйығыштығының бұзылуы

Аспарагиназа түрткі болған ақуыздар түзілуінің бәсеңдеуі (II, V, VII, VIII және IX факторларының, C және S ақуыздарының, антитромбин III (АТIII) өндірудің төмендеуі) салдарынан, қан ұйығыштығы бұзылуының дамуы мүмкін, олар тромбоз,

диссеминацияланған тамыршілік ұю синдромы (ДТҰ-синдром) түрінде немесе қан кетумен білінуі ықтимал. Қан кету қаупіне қарағанда, шамасы, тромбоз қаупі жоғары. Орталық веноздық катетерлерді қолданумен байланысты тромбоз жағдайлары да сипатталған.

Тромбоздық жағдайлардың жартысына жуығы ми тамырларында шоғырланады. Веналық синустың тромбозы дамуы мүмкін. Ишемиялық инсульттар сирек кездеседі.

Коагуляцияның физиологиялық тежегіштерінің (С ақуызы, S ақуызы, антитромбин) жүре пайда болған немесе генетикалық тұрғыдағы төмен деңгейлері де аспарагиназамен емдеу кезіндегі тамырлық асқынулардың дамуымен байланысты.

Аспарагиназамен емдеуге дейін және емдеу кезінде қан ұйығыштығының көрсеткіштеріне жиі баға беріп отыру маңызды. АТШ деңгейі төмендеген жағдайда маманнан кеңес алу қажет.

Гипергликемиялық жай-күйлер

Аспарагиназа инсулин өндірудің төмендеуінің нәтижесі болып табылатын гипергликемияны индукциялауы мүмкін. Ол ұйқы безінің β-жасушаларының инсулин сөлінісін төмендетуге және инсулин рецепторларының функциясын бұзуға қабілетті. Синдром әдетте өздігінен басылады. Дегенмен, сирек жағдайларда ол диабеттік кетоацидоз дамуына әкелу мүмкін. Кортикостероидтық препараттармен қатар жүретін ем бұл әсерді күшейтеді. Қан сарысуындағы және несептегі глюкоза деңгейлерін клиникалық көрсеткіштер бар болса тұрақты бақылау және түзету керек.

Ісікке қарсы дәрілер

Аспарагиназамен индукцияланған ісік жасушаларының ыдырауы кезінде, несеп қышқылының көп мөлшерде босап шығуы мүмкін, ол гиперурикемияның дамуына әкеледі. Ісікке қарсы басқа дәрілік препараттарды бірге қолдану бұл әсерді күшейтеді. Несепті белсенді сілтілендіру және препараттарды қолдану, және аллопуринолды қолдану ураттық нефропатия дамуының алдын алуы мүмкін.

Глюкокортикоидтар

Аспарагиназамен және преднизолонмен индукциялық ем кезінде тұқым қуалаған протромбоздық қауіп факторы бар балаларда (V факторының G1691A мутациялары, G20210A протромбин генінің ауытқулары, метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) генінің T677T генотипі, липопротеин А деңгейінің жоғарылауы, гипергомоцистеинемия) тромбоз дамуының жоғары қаупі байқалды.

Контрацептивтер

Бала туатын жастағы әйелдерде аспарагиназамен емдеу кезінде және емді тоқтатқаннан кейін 7 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін қолдану ұсынылады. Пероральді контрацептивтердің құрамына кіретін белсенді заттардың, және аспарагиназаның тікелей өзара әрекеттесуін жоққа шығаруға болмайтындықтан, пероральді контрацептивтер мұндай клиникалық жағдайда жеткілікті түрде қауіпсіз деп саналмайды (4.6 бөлімін қараңыз).

Филадельфиялық хромосомаға оң статусы бар пациенттер

Спектриланың филадельфиялық хромосомаға оң статусы бар пациенттердегі тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген.

Барлық жас топтарындағы пациенттер үшін ұсынылған бақылау зерттеулері

Аспарагиназаның белсенділігі

Қан сарысуындағы немесе плазмадағы аспарагиназаның белсенділік деңгейін анықтау оның «тыныш» инактивация нәтижесінде белсенділігінің төмендеуін анықтау мақсатында жүргізілуі мүмкін. Белсенділігін анықтауды аспарагиназаны соңғы рет енгізгеннен кейін төртінші күні, яғни әдетте аспарагиназаның келесі дозасын тікелей енгізер алдында орындаған дұрыс. Аспарагиназа белсенділігінің төмендігі, әдетте, аспарагиназаға антиденелердің пайда болуының салдары болып табылады. Мұндай жағдайларда басқа аспарагиназа препаратына ауысуды қарастыру керек. Маманнан кеңес алу қажет.

Гипоальбуминемия

Аспарагиназамен ем алатын пациенттерде ақуыз өндірудің бұзылуы нәтижесінде, сарысулық ақуыздың (әсіресе альбуминнің) деңгейі өте жиі төмендейді. Сарысулық ақуыз бірқатар белсенді заттардың байланысуы мен тасымалдануы үшін маңызды болғандықтан, оның деңгейін тұрақты түрде бақылау қажет.

Гипераммониемия

Қан плазмасындағы аммиак деңгейлерін түсініксіз неврологиялық симптомдар немесе ауыр және ұзақ құсу пайда болған барлық пациенттерде анықтау керек. Ауыр клиникалық симптомдармен гипераммониемия жағдайында қан плазмасындағы аммиак деңгейлерінің тез төмендеуіне (мысалы, ақуызды шектеу немесе гемодиализ), катаболизмдік жай-күйдің кері дамуына және қалдық азоттың шығарылуын күшейтуге әкелетін емдік шаралар жүргізу, сондай-ақ маманның кеңесін алу қажет.

Артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы

Аспарагиназаның кез келген препаратымен емдеу кезінде сирек жағдайларда артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы дамуы мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Бұл синдромға магниттік-резонанстық томография арқылы көрінетін көбінесе мидың артқы бөлігіндегі қайтымды (бірнеше күннен айларға дейін) зақымданулар/ісінулер тән болады. Артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромының көріністеріне, негізінен, артериялық қысымның жоғарылауы, құрысулар, бас ауыру, психикалық жай-күйдің өзгерістері және көрудің жедел бұзылуы (көбінесе қыртыстық соқырлық немесе гомонимді гемианопсия) жатады. Бұл синдромды қайсысы туғызатыны әлі де анық емес: аспарагиназа, қатарлас ем немесе негізгі ауру.

Артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромын емдеу симптоматикалық, кез келген құрысуларды емдеген кезде қолданатын шараларды қамтиды. Бірге қолданылатын иммуносупрессиялық дәрілік препараттарды тоқтату немесе дозасын азайту қажет болуы мүмкін. Маманнан кеңес алу қажет.

4.5 Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Жалпы мәліметтер

Аспарагиназа өзінің бауыр функциясына әсері есебінен басқа дәрілік препараттардың уыттылығын күшейтуге, яғни әлеуетті гепатоуыттылығы бар уытты дәрілік заттардың гепатоуыттылығын күшейтуге, бауырда метаболизденетін немесе қан плазмасы ақуыздарымен байланысатын дәрілік препараттардың уыттылығын күшейтуге, және қан плазмасы ақуыздарымен байланысатын дәрілік заттардың фармакокинетикасы мен фармакодинамикасын өзгертуге қабілетті. Сондықтан бауырда метаболизденетін басқа дәрілік заттарды қабылдайтын пациенттерде сақтық танытқан жөн.

Әлеуетті гепатоуыттылығы бар дәрілік препараттарды аспарагиназамен бірге қолданған кезде бауыр функциясының көрсеткіштерін бақылау қажет (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Миелосупрессиялық дәрілер

Құрамында аспарагиназа бар хаттамалармен емдеу кезінде миелоидты жасушалардың барлық үш желісін де (эритроциттер, лейкоциттер, тромбоциттер) зақымдау әлеуеті бар миелосупрессияның, сондай-ақ инфекцияның дамуы мүмкін. Миелосупрессиялық дәрілік заттармен және инфекцияны туғызатын препараттармен қатарлас емдеу негізгі түрткі болатын факторлар болып табылады, және пациенттерде миелосупрессия мен инфекцияның белгілері мен симптомдарының бар-жоғын мұқият бақылау қажет (4.8 бөлімін қараңыз).

Винкристин

Егер екі препарат бір мезгілде қолданылса, винкристиннің уыттылығы аспарагиназаның уыттылығын толықтыруы мүмкін. Сондықтан, уыттылықты ең төмен деңгейге дейін төмендету мақсатында винкристинді аспарагиназаны енгізерден 3–24 сағат бұрын қолдану керек.

Глюкокортикоидтар және/немесе антикоагулянттар

Глюкокортикоидтарды және/немесе антикоагулянттарды аспарагиназамен бір мезгілде тағайындау қанның ұю көрсеткіштерінің өзгеру қаупін арттыруы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Бұл қан кетулердің (антикоагулянттар) немесе тромбоздардың (глюкокортикоидтар) дамуына түрткі болуы мүмкін. Сондықтан антикоагулянттарды (мысалы, кумаринді, гепаринді, дипиридамолды, ацетилсалицил қышқылын немесе қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттарды) немесе глюкокортикоидтарды бір мезгілде қолданған жағдайда сақтық таныту қажет.

Метотрексат

Аспарагиназаның әсерінен болған аспарагин тапшылығы нәтижесінде ақуыз түзілуінің бәсеңдеуі метотрексаттың цитототтық әсерінің әлсіреуіне әкелетіні көрсетілген, ал оның ісікке қарсы белсенділігі пайда болуы үшін жасушалар көбеюі тиіс. Мұндай бірін-бірі жоққа шығаратын әсер аспарагиназаны метотрексатқа дейін немесе онымен бірге енгізген кезде байқалды. Әйтсе де, аспарагиназаны метотрексатты енгізуден кейін 24 сағаттан соң енгізген жағдайда метотрексаттың ісікке қарсы әсері күшейеді. Аталған режим метотрексаттың асқазан-ішектік және гематологиялық әсерлерінің әлсіреуіне әкелетіні көрсетілді.

Цитарабин

In vitro және *in vivo* зерттеулерден алынған зертханалық деректер аспарагиназаны алдын ала енгізген жағдайда жоғары дозалардағы цитарабиннің тиімділігі төмендейтінін көрсетеді. Сонымен қатар аспарагиназаны цитарабиннен кейін қолданған жағдайда синергиялық әсер байқалды. Бұл әсер препараттарды қолдану аралығы шамамен 120 сағатты құрағанда едәуір айқын болды.

Вакцинация

Тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинациялау күрделі инфекциялардың даму қаупін арттырады. Осылайша, тірі вакциналармен иммунизациялауды лейкозға қарсы ем курсы аяқталғаннан кейін 3 ай өткен соң ғана жүргізу керек.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туатын жастағы әйелдер/еркектердегі және әйелдердегі контрацепция

Бала туатын жастағы әйелдер контрацепцияның тиімді әдістерін қолдануы және аспарагиназаны қамтитын химиялық ем жүргізу барысында және ем аяқталғаннан кейін 7 ай бойы жүкті болып қалуға жол бермеуі тиіс. Пероральді контрацептивтердің құрамындағы белсенді заттардың және аспарагиназаның тікелей өзара әрекеттесуін жоққа шығаруға болмайтындықтан, мұндай клиникалық жағдайда пероральді контрацептивтер жеткілікті түрде қауіпсіз деп саналмайды. Бала туатын жастағы әйелдер пероральді контрацептивтерден басқа контрацепция әдістерін пайдалануы керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Еркектер аспарагиназамен емделу кезінде және ем аяқталғаннан кейін 4 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы және ұрықтандыруға әкеліп соғуы мүмкін қорғалмаған жыныстық байланыстардан аулақ болуы керек.

Жүктілік

Аспарагиназаны жүкті әйелдерде қолдану туралы мәліметтер жоқ. Аспарагиназаның жануарлардың ұрпақ өрбіту жүйесіне әсеріне зерттеулер жүргізілмеген, алайда аспарагиназа препараттарының тышқандардағы, егеуқұйрықтардағы, тауықтар мен үй қояндарындағы зерттеулерінде эмбриототтылық және тератогендік әсерлері анықталды (5.3 бөлімін қараңыз). Жануарлардағы зерттеу нәтижелерінің және препараттың әсер ету механизмінің негізінде, Спектриланы жүкті әйелдің клиникалық жай-күйі аспарагиназа тағайындауды қажет ететін жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Бала емізу

Аспарагиназа адамның емшек сүтімен бөліне ме, жоқ па, белгісіз. Емшек еметін балаларда күрделі жағымсыз реакциялардың даму қаупіне байланысты, Спектриланы емшек емізу кезінде қолдану тоқтатылуы тиіс.

Фертильділік

Аспарагиназаның адамның фертильділігіне әсері туралы деректер жоқ.

4.7 Көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Спектрила көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне, атап айтқанда өзінің жүйке жүйесіне және асқазан-ішек жолына әсер ету ықтималдығына орай, елеусіз ықпалын тигізеді (4.8 бөлімін қараңыз).

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Аспарагиназаның бастапқы уыттылығы бактериялық ақуыздың әсерінен туындаған иммунологиялық реакцияларға байланысты. Аса жоғары сезімталдық реакциялары транзиторлы гиперемиядан немесе бөртпеден және есекжемнен бронх түйілуіне, ангионевроздық ісінуге және анафилаксияға дейін өзгеруі мүмкін.

Оның үстіне, аспарагиназамен емдеген кезде ақуыз өндіру деңгейінің жоғарылығы тән ағзалар жүйелерінде бұзылулар болуы мүмкін. Ақуыз түзілуінің төмендеуі ең алдымен бауыр жеткіліксіздігіне, жедел панкреатитке, гипергликемиямен бірге инсулин өндірудің төмендеуіне, коагуляция факторларын (атап айтқанда, фибриноген және антитромбин III) өндірудің төмендеуіне әкеліп соғуы мүмкін, бұл қан ұюының бұзылуларына (тромбоз, қан кету) және липопротеиндер өндірудің төмендеуіне әкеледі, ол гипертриглицеридемияға ұшыратады.

Спектриланың ең күрделі жағымсыз реакциялары ауыр аса жоғары сезімталдық реакциялары, мысалы, анафилаксиялық шок (сирек), тромбоэмболиялық асқынулар (жиі), жедел панкреатит (жиі) және ауыр гепатоуыттылық көріністері, мысалы, сарғаю, бауыр некрозы, бауыр жеткіліксіздігі (сирек) болып табылады.

Спектрилаға ең жиі байқалатын (өте жиі) жағымсыз әсерлерге аса жоғары сезімталдық реакциялары, гипергликемия, гипоальбуминемия, жүрек айну, құсу, диарея, іштің ауыруы, ісіну, қажу және зертханалық көрсеткіштердің (трансаминаза, билирубин, қан липидтері деңгейлерінің, қанның ұю көрсеткіштерінің) ауытқуы жатады.

Спектрила әдетте басқа да ісікке қарсы дәрілермен біріктірілген емде қолданылатындықтан, оның жағымсыз әсерлерін басқа дәрілік препараттардың жағымсыз әсерлерінен ажырату көбінесе қиынға түседі.

Жағымсыз реакциялардың кестедегі тізімі

Төменде берілген кестеде келтірілген жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар Спектриланы алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар 125 балада қолданудың клиникалық зерттеу нәтижелерінен, сондай-ақ *E. Coli*-ден алынған басқа да аспарагиназа препараттарын бала және ересек жастағы пациенттерде тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша алынды.

Жағымсыз реакциялар жиілігінің кему ретімен топтарға бөлінген. Белгілі жиілігі бар әрбір топта жағымсыз реакциялар олардың ауырлық дәрежесінің кему ретімен ұсынылған.

Әрі қарай келтірілген жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігін белгілеу үшін мынадай градациялар пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$ дейін); жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін); сирек ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$ дейін); өте сирек ($< 1/10000$, жекелеген хабарламаларды қоса); белгісіз (жиілігін қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

Ағзалар жүйесінің класы	Жиілігі және жағымсыз реакция
Инфекциялар және инвазиялар	<i>Белгісіз</i> Инфекциялар
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	<i>Жиі</i> Диссеминацияланған тамыршілік ұю синдромы (ДТҰ-синдром), анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Имундық жүйе тарапынан бұзылулар	<i>Өте жиі</i> Гиперемияны, бөртпені, гипотензияны, ісіну/ангионевроздық ісінуді, есекжемді, еңтігуді қоса, аса жоғары сезімталдық <i>Жиі</i> Бронх түйілуін қоса, аса жоғары сезімталдық <i>Сирек</i> Анафилаксиялық шок
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар	<i>Өте сирек</i> Салдарлы гипотиреоз, гипопаратиреоз
Тамақтану және зат алмасу тарапынан бұзылулар	<i>Өте жиі</i> Гипергликемия, гипоальбуминемия <i>Жиі</i> Гипогликемия, тәбеттің төмендеуі, дене салмағын жоғалту <i>Жиі емес</i> Гиперурикемия, гипераммониемия <i>Сирек</i> Диабеттік кетоацидоз
Психиканың бұзылулары	<i>Жиі</i> Депрессия, елестеулер, сананың шатасуы
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	<i>Жиі</i> Қозуды, бас айналуын және ұйқысыздықты қоса неврологиялық шағымдар және симптомдар <i>Жиі емес</i> Бас ауыруы <i>Сирек</i> Ишемиялық инсульт, артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы, құрысулар, сананың бұзылуы, оның ішінде кома <i>Өте сирек</i> Тремор
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	<i>Жиі</i> Тромбоз, атап айтқанда, кавернозды синустың тромбозы, тереңдегі веналар тромбозы, қан кету
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	<i>Өте жиі</i> Диарея, жүрек айну, құсу, іштің ауыруы <i>Жиі</i> Жедел панкреатит <i>Сирек</i> Геморрагиялық панкреатит, некроздық панкреатит, паротит <i>Өте сирек</i> Өліммен аяқталған панкреатит, ұйқы безінің жалған кистасы
Бауыр және өт шығару	<i>Сирек</i>

жолдары бұзылулар	тарапынан	Өліммен аяқталуы мүмкін бауыр жеткіліксіздігі, бауыр некрозы, холестаз, сарғаю <i>Белгісіз</i> Бауыр стеатозы
Жүйелі бұзылулар және енгізген жердегі асқинулар		<i>Өте жиі</i> Ісіну, қажығыштық <i>Жиі</i> Ауыру синдромы (арқаның, буындардың ауыруы)
Зертханалық зерттеулердің нәтижелеріне ықпалы		<i>Өте жиі</i> Трансаминазалардың, сарысулық билирубиннің, сілтілік фосфатазаның, холестериннің, триглицеридтердің, қан сарысуындағы тығыздығы өте төмен липопротеидтердің деңгейлері, липопротеинлипаза белсенділігі, мочевинаның, аммиактың, қан сарысуындағы лактатдегидрогеназаның деңгейлері жоғарылауы, антитромбин III, фибриноген, қан сарысуындағы холестерин, тығыздығы төмен липопротеидтер, жалпы ақуыз деңгейлерінің төмендеуі <i>Жиі</i> Амилаза, липаза мөлшерінің жоғарылауы, электроэнцефалограммадағы ауытқулар (альфа-толқындар диапазонында белсенділіктің төмендеуі, тета- және дельта-толқындар диапазонында белсенділіктің жоғарылауы)

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Спектрила иммуноглобулиндердің әртүрлі кластарының (IgG, IgM, IgE) антиденелерін түзілуін индукциялауы мүмкін. Бұл антиденелер аллергиялық реакциялардың клиникалық көріністерін туғызуы, аспарагиназаның ферментативтік белсенділігін жоюы немесе шығарылуын жылдамдатуы мүмкін.

Аллергиялық реакциялар гиперемиямен, бөртпемен, ауырумен (буындардың, арқаның және іштің ауыруы), артериялық гипотензиямен, ісінумен/ангионевроздық ісінумен, есекжеммен, ентігумен, бронх түйілуімен анафилаксиялық шокқа дейін көрініс беруі мүмкін.

Аллергиялық реакциялардың пайда болу ықтималдығы енгізілген дозалардың мөлшері артқан сайын ұлғаяды; алайда өте сирек жағдайларда реакциялар аспарагиназаның бірінші дозасын енгізгеннен кейін туындауы мүмкін. Аспарагиназаға аса жоғары сезімталдық реакцияларының көпшілігі емдеудің неғұрлым кейінгі сатыларында байқалады (реиндукциялық ем, кейінге қалдырылған интенсификация).

Алғаш анықталған жедел лимфобласты лейкозы бар балалардағы клиникалық зерттеуде (MC-ASP.5/ALL зерттеуі) аллергиялық реакциялар мынадай жиілікпен байқалды (2-кесте):

2-кесте: Аллергиялық реакциялардың жиілігі (MC-ASP.5/ALL; Қауіпсіздікті талдау тобы)

Пациенттер тобы	Спектрила	Салыстырылған аспарагиназа
Пациенттер саны	97	101
Индукциялық емдеу кезінде	2 (2.1%)	5 (5.0%)

аспарагиназа инфузиясынан кейін 12 сағаттың ішіндегі аллергиялық реакциялар		
Индукциялық емдеу кезінде аспарагиназа инфузиясынан кейін 24 сағаттың ішіндегі кез келген аллергиялық құбылыс*	16 (16%)	24 (24%)
* Аспарагиназа инфузиясынан кейін 12 сағаттың ішіндегі барлық аллергиялық реакцияларды және аспарагиназа инфузиясынан кейін 24 сағаттың ішіндегі естен тану, гипотензия, бөртпе, гиперемия, қышыну, ентігу, инъекция орнындағы реакциялар немесе тыныс алу жолдарының обструкциясы сияқты СТСАЕ терминдерімен барлық жағымсыз құбылыстарды қоса.		

Спектриламен емдеу кезінде 1 жастан кіші 12 баланың ешқайсысында аллергиялық реакциялар байқалған жоқ (MC-ASP.6/INF зерттеуі).

Аллергиялық реакциялар пайда болған жағдайда Спектриланы қолдануды дереу тоқтату керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Иммуногенділік

Алғаш анықталған жедел лимфобласты лейкозы бар 1-18 жастағы балаларда/жасөспірімдерде зерттеу жүргізгенде (MC-ASP.5/ALL зерттеуі), индукциялық емнің 33 күніне қарай Спектриланы енгізген топта 10 пациентте (10.3 %) және бақылау тобында 9 пациентте (8.9 %), кем дегенде, бір өлшеу кезінде аспарагиназаға антиденелер анықталды.

Емнің постиндукциялық фазасы басталар алдында екі топтағы пациенттердің салыстырмалы түрде бірдей бөлігінде аспарагиназаға антиденелер анықталды (бақылаудағы 52.5 % *E.coli*-аспарагиназамен салыстырғанда Спектрила 54.6 %). Аспарагиназаға антиденелердің ең көп түзілуі индукциялық емнің 33-ші күніндегі аспарагиназаның соңғы инфузиясы мен 79-ші күнгі постиндукциялық емнің басталуы арасындағы уақыттық аралықта орын алды.

Спектриламен емдеу кезінде 1 жасқа дейінгі 12 сәбидің ешқайсысында L-аспарагиназаға антиденелер анықталған жоқ (MC-ASP.6/INF зерттеуі).

Гипотиреоз

Транзиторлық салдарлы гипотиреоздың дамығаны туралы хабарламалар бар, аспарагиназамен индукцияланған ақуыз өндірудің бәсеңдеуі салдарынан қан сарысуындағы tiroксинді байланыстырушы глобулиннің деңгейі төмендеуінен болуы ықтимал.

Гипоальбуминемия

Аспарагиназаны қабылдаған пациенттерде ақуыз өндірудің бұзылуы нәтижесінде сарысулық ақуыздың (әсіресе альбуминнің) деңгейі өте жиі төмендейді (4.4 бөлімін қараңыз). Гипоальбуминемияның салдарынан ісіну пайда болуы мүмкін.

Дислипидемия

Аспарагиназаны қабылдаған пациенттерде қан липидтері көрсеткіштерінің жеңіл немесе орташа өзгерістері өте жиі байқалады (мысалы, холестерин деңгейінің жоғарылауы немесе төмендеуі, триглицеридтер деңгейінің жоғарылауы, тығыздығы өте төмен липопротеидтер фракциясының жоғарылауы және тығыздығы төмен липопротеидтер фракциясының төмендеуі, липопротеинлипаза белсенділігінің жоғарылауы), бұлар көпшілік жағдайларда клиникалық көріністерсіз өтеді. Глюкокортикоидтарды қатарлас қабылдау ауырлататын фактор болуы мүмкін. Алайда, сирек жағдайларда ауыр гипертриглицеридемия (триглицеридтер > 1000 мг/дл) туралы хабарланды, бұл жедел панкреатиттің даму қаупін арттырады. Аспарагиназамен астасқан гиперлипидемияны оның ауырлығына және клиникалық көріністеріне қарай емдеу керек.

Гипераммониемия

Құрамында аспарагиназа бар ем хаттамаларына сәйкес емделген пациенттерде, әсіресе егер пациенттерде қосымша бауыр жеткіліксіздігі бар болса, гипераммониемияның сирек жағдайлары туралы хабарланған. Өте сирек жағдайларда құрысулар мен кома тәрізді неврологиялық бұзылыстарды туғызуы мүмкін болған ауыр гипераммониемия туралы хабарланды.

Гипергликемия және гипогликемия

Аспарагиназамен емдеу кезінде ұйқы безінің эндокриндік функциясының өзгерістері өте жиі байқалады және негізінен гипергликемия түрінде білінеді. Бұл реакциялар әдетте транзиторлы сипатта болады.

Сирек жағдайларда диабеттік кетоацидоз туралы хабарланды.

Аспарагиназаны қабылдаған пациенттерде гипогликемия әдетте клиникалық симптомдарсыз өтеді. Симптомсыз гипогликемияның даму механизмі белгісіз.

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Құрамында аспарагиназа бар хаттамалар бойынша емделген пациенттерде байқалатын орталық жүйке жүйесі тарапынан жағымсыз реакциялар электроэнцефалограмманың өзгерістерін, құрысуларды, бас айналуын, ұйқышылықты, команы және бас ауыруын қамтиды.

Жүйке жүйесінің аталған бұзылыстарының даму себептері белгісіз. Гипераммониемияның және синустық веналар тромбозының бар-жоғын анықтау қажет болуы мүмкін.

Сирек жағдайларда құрамында аспарагиназа бар хаттамалар бойынша ем кезінде артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы байқалды.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Жүрек айну және/немесе құсу құрамында аспарагиназа бар емдеу хаттамасын алған пациенттерде өте жиі байқалады, бірақ әдетте жеңіл түрде өтеді. Сондай-ақ анорексия, тәбеттің жоғалуы, іштің ауыруы, диарея және салмақ жоғалту туралы хабарланды.

Жедел панкреатит 10%-дан аз пациенттерде дамиды. Сирек жағдайларда геморрагиялық немесе некротизданушы панкреатит туындайды. Өліммен аяқталған жеке жағдайлар хабарланған. Қолжетімді әдебиетте аспарагиназадан туындаған паротиттің бірнеше жағдайлары туралы хабарламалар бар.

Балалар

1 жасқа дейінгі сәбилерде Спектриланың қауіпсіздігі туралы деректер шектеулі.

Ересектер және пациенттердің басқа да ерекше топтары

Ересектер мен балаларда аспарагиназадан туындаған жағымсыз реакциялардың шамамен бірдей спектрі байқалады; алайда осы жағымсыз әсерлердің кейбіреулері (мысалы, тромбозэмболиялық құбылыстар) балалармен салыстырғанда ересек пациенттерде көбірек жиілікпен туындайтыны белгілі.

Бауыр және/немесе бүйрек жеткіліксіздігі сияқты қатар жүретін аурулардың жиілігі жоғары болғандықтан, 55 жастан асқан пациенттер әдетте аспарагиназамен емдеуді бала жастағы пациенттерге қарағанда нашар көтереді.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

Дәрілік заттың «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік зат тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы дәрілік заттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Аспарагиназаның клиникалық көріністермен жүретін артық дозалану жағдайлары жөнінде хабарланбаған. Арнайы антидоты жоқ. Симптоматикалық және демеуші ем жүргізіледі.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Аспарагиназа

АТХ коды L01XX02

Әсер ету механизмі

Аспарагиназа аспарагинді аспарагин қышқылына және аммиакқа дейін гидролиздейді. Лимфобластық ісік жасушаларының қалыпты жасушалардан айырмашылығы олардың аспарагинді синтездеу қабілеті аспарагинсинтетаза экспрессиясының елеулі төмендеуі салдарынан барынша шектеулі болады. Осылайша, оларға сырттан келіп түсетін аспарагин қажет. Аспарагиназаның әсерінен туындаған қан сарысуындағы аспарагин тапшылығы салдарынан лимфобластық ісік жасушаларындағы ақуыздар синтезі бұзылады, бұл кезде қалыпты жасушалардың көпшілігінде ол сақталып тұрады. Аспарагиназа жылдам бөлінетін және белгілі бір дәрежеде экзогендік аспарагиннің келіп түсуіне тәуелді қалыпты жасушалар үшін де уытты болуы мүмкін.

Жасушадан тыс және жасушаішілік кеңістік арасындағы аспарагин концентрациясының градиентіне орай аспарагин деңгейлері жасушадан тыс кеңістікте де, мысалы, жұлын сұйықтығында біртіндеп төмендейді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар балалардағы зерттеуде (MC-ASP.4/ALL зерттеуі) аспарагиназа инфузиясы аяқтала салысымен аспарагиннің қан сарысуындағы орташа концентрациялары 40 мкМ-ден (енгізер алдында) биоаналитикалық әдістеме көмегімен сандық анықтау шегінен (< 0.5 мкМ) төмен мәнге дейін төмендегені анықталды. Аспарагиннің қан сарысуындағы орташа концентрациялары аспарагиназаның алғашқы инфузиясы аяқталған сәттен бастап соңғы инфузиядан кейін кемінде үш күн бойы 0.5 мкМ-ден төмен болып қалды. Осыдан кейін аспарагиннің қан сарысуындағы деңгейлері тағы да жоғарылады және 1–3 аптаның ішінде қалыпты мәндеріне оралды.

Аспарагиннен өзге, аспарагиназа глутамин аминқышқылын глутамин қышқылына және аммиакқа дейін ыдыратуға қабілетті, алайда тиімділігі әлдеқайда аз. Аспарагиназаны клиникалық зерттеулерде глутамин деңгейлеріне өте жоғары жекешаралық ауытқушылықпен орташа әсер етуі ғана анықталды. Аспарагиназа инфузиясы аяқтала салысымен глутаминнің қан сарысуындағы деңгейлері глутаминнің енгізер алдындағы 400 мкМ құрайтын деңгейінен 50%-дан аспайтындай төмендеді, бірақ жылдам, бірнеше сағаттың ішінде қалыпты мәндеріне оралды.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар 1–18 жастағы балалардағы/жасөспірімдердегі зерттеу

Алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар 1-18 жастағы 199 балалар мен жасөспірімдерде Спектриланың тиімділігі мен қауіпсіздігі нативті *E. coli* аспарагиназамен (референтті дәрілік препарат) рандомизацияланған салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеуде (MC ASP.5/ALL зерттеуі; DCOG ALL10 жедел лимфобластық лейкозды емдеу хаттамасы негізінде) салыстырылды. Пациенттер 5000 ХБ/м² аспарагиназаны (Спектрила референтті *E.coli* аспарагиназамен салыстырғанда) индукциялық емдеудің 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 және 33 күндері қабылдады. Индукциялық емдеуден кейін пациенттер аспарагиназамен одан әрі емдеуді қамтитын химиятерапия сызбалары бойынша емделуді жалғастырды.

Бастапқы күтілген нәтиже индукциялық емдеу кезінде қан сарысуындағы аспарагин толық төмендеген пациенттер санын анықтау болды (12-шіден 33-ші күнге дейін өлшенген барлық уақыт нүктелерінде қан сарысуындағы аспарагиннің сандық анықтаудың төменгі шегінен (<0.5 мкМ) төмен деңгейлері ретінде анықталады). Зерттеудің мақсаты Спектриланың бастапқы күтілген нәтижеге қатысты референтті *E. coli* аспарагиназадан кем еместігін көрсету болды.

Бұл зерттеудің нәтижелері 3-кестеде жинақтап көрсетілген:

3-кесте: Тиімділік нәтижелері (МС-ASP.5/ALL; барлық талданған таңдама)

Эксперименттік топ	Спектрила	Салыстырылған аспарагиназа
Пациенттер саны	98	101
Аспарагиннің қан сарысуында мүлде болмауы		
<i>Иә</i>	93 (94.9%)	95 (94.1%)
<i>Жоқ</i>	2 (2.0%)	2 (2.0%)
<i>Бағаланбайды</i>	3 (3.1%)	4 (4.0%)
<i>Айырмашылық (95% CI^a); P мәні^b</i>	0.8% (-6.25%; 8.04%); P = 0.0028	
Аспарагиннің жұлын сұйықтығында толық жоғалуы		
<i>Иә^c</i>	82 (83.7%)	88 (87.1%)
<i>Жоқ</i>	1 (1.0%)	6 (5.9%)
<i>Бағаланбайды</i>	15 (15.3%)	7 (6.9%)
<i>Айырмашылық (95% CI^a)</i>	-3.5% (-13.67%; 6.58%)	
Индукциялық емдеудің соңындағы толық ремиссия көрсеткіші		
<i>Иә</i>	90 (91.8%)	97 (96.0%)
<i>Жоқ</i>	2 (2.0%)	2 (2.0%)
<i>Бағаланбайды / белгісіз</i>	6 (6.1%)	2 (2.0%)
<i>Айырмашылық (95% CI^a)</i>	-4.2% (-11.90%; 2.81%)	
Индукциялық емдеудің соңындағы ең төмен резидуальді аурудың (ЕТРА) статусы		
<i>ЕТРА теріс</i>	29 (29.6%)	32 (31.7%)
<i>ЕТРА оң</i>	63 (64.3%)	60 (59.4%)
<i>Бағаланбайды / белгісіз</i>	6 (6.1%)	9 (8.9%)
<i>Айырмашылық (95% CI^a)</i>	-2.1% (-14.97%; 10.84%)	
<i>CI = сенімді аралық;</i>		
<i>^a Chan және Zhang негізделген сөзсіз дәл сенімді аралық</i>		
<i>^b Ең жоғары шындыққа жанасымдылықтың шектеулі бағалауларына негізделген биномиальді айырмашылықтардың толық еместігінің сөзсіз дәл критерийі</i>		
<i>^c Егер жұлын сұйықтығындағы аспарагин деңгейі хаттаманың 33-ші күні сандық бағалаудың төменгі шегінен төмен болса, пациенттер емдеуге жауап берген деп саналды.</i>		

Аспарагиназамен индукциялық емдеу кезінде бауыр ферменттерінің/билирубиннің белсенділігі жоғарылауы (\geq СТСАЕ III класы: 39.6%-ға қарсы 44.3%), қан кету немесе тромбоземболия (\geq СТСАЕ II класы: 4.0%-ға қарсы 2.1%) және нейроуыттылық (\geq СТСАЕ III класы: 5.9%-бен салыстырғанда 4.1%) сияқты типтік жағымсыз реакциялар екі топта да салыстырымды жиілікпен байқалды (Спектриланы референтті препаратпен салыстырғанда).

Алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар сәбилердегі зерттеу

Бақыланбайтын клиникалық зерттеуде (MC-ASP.6/INF зерттеуі) алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар 12 сәби (бірінші инфузия сәтіндегі орташа жасы [диапазоны] 6 айлық [0,5–12,2 ай]) INTERFANT 06 хаттамасының аясында Спектриламен ем қабылдады. Пациенттер енгізу сәтіндегі пациенттің жасына түзету жасай отырып (< 6 айлық – 6 700 ХБ/м²; 6–12 айлық – 7 500 ХБ/м²; > 12 айлық – 10 000 ХБ/м²) индукциялық емдеудің 15, 18, 22, 25, 29 және 33-күндерінде аспарагиназаны 10 000 ХБ/м² дозада алды. Сарысудағы аспарагиннің азаюы 12 пациенттің 11-де (92%) толық болды. Индукциялық емдеуден кейін барлық 12 пациент (100%) толық ремиссияға шықты.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Спектриланың фармакокинетикалық параметрлері 5000 ХБ/м² дозада вена ішіне инфузиядан кейін 7 ересек пациентте анықталды.

Сіңірілуі

Аспарагиназа асқазан-ішек жолында сіңбейді, сондықтан Спектрила вена ішіне енгізілуге тиіс.

Таралуы

Аспарагиназа, негізінен, тамырішілік арна бойымен таралады. Таралуының орташа көлемі (стандарты ауытқу, SD) тепе-теңдік күйінде (V_{dss}) 2.47 л (0.45 л) құрады.

Аспарагиназа анықталу шектерінде гематоэнцефалдық бөгеттен өте амайтыны байқалады.

Аспарагиназаның қан сарысуындағы орташа концентрациялары (диапазоны) 2324 ХБ/л (1625–4819 ХБ/л) құрады. Қан сарысуындағы ең жоғарғы (C_{max}) концентрациясына аспарагиназа инфузия аяқталғаннан кейін шамамен 2 сағат өткенде жетеді.

Аспарагиназаны 5000 ХБ /м² дозада әрбір үшінші күні дозалау режимінде қайталап енгізгеннен кейін аспарагиназаның қан сарысуындағы ең төмен белсенділігі 108-ден 510 ХБ/л дейін ауытқыды.

Биотрансформациясы

Аспарагиназаның метаболизмі белгісіз, алайда ол ретикулогистиоцитарлық жүйедегі деградация есебінен, сондай-ақ сарысулық протеазалар әсерімен жүреді деп саналады.

Шығарылуы

Аспарагиназаның қан сарысуынан жартылай шығарылу кезеңі 14.2-ден 44.2 сағ диапазонымен 25.8 ± 9.9 сағ құрайды.

Фармакокинетикалық /фармакодинамикалық өзара әрекеттесуі

Аспарагиназаны қолданған клиникалық зерттеулерде пациенттердің көпшілігінде аспарагиназаның сарысудағы 100 ХБ/л-ден жоғары белсенділік деңгейіне қол жеткізілді, бұл әрқашан дерлік аспарагиннің қан сарысуынан және жұлын сұйықтығынан толық элиминациясымен байланысты болды. Аспарагиннің қан сарысуынан және жұлын сұйықтығынан толық элиминациясы тіпті аспарагиназаның қан сарысуындағы белсенділігі әдетте 10–100 ХБ /л құрайтын бірнеше пациентте де жүзеге асты.

Балалар

Спектриланы 5000 ХБ/м² дозада енгізгеннен кейінгі фармакокинетикалық параметрлері алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар 14 бала мен жасөспірімдерде (жастары 2–14 жас) анықталды. Зерттеудің нәтижелері 4-кестеде келтірілген.

4-кесте: Спектрила дәрілік препаратының 14 бала/жасөспірімдердегі фармакокинетикалық параметрлері

Параметрі	Медианасы (диапазоны)
Концентрацияның уақытқа тәуелділік қисығы астындағы ауданы (AUC_{0-72h})	60165 (38627–80764) ХБ*сағ/л
Қан сарысуындағы ең жоғарғы концентрациясы (C_{max})	3527 (2231–4526) ХБ/л
C_{max} жеткенге дейінгі уақыт	0 (0–2) сағ
Жартылай шығарылу кезеңі	17.33 (12.54–22.91) сағ

Жалпы клиренсі	0.053 (0.043–0.178) л/сағ
Таралу көлемі	0.948 (0.691–2.770) л

Аспарагиназаның қан сарысуындағы ең төмен белсенділігінің орташа мәндері алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар 81 бала мен жасөспірімде индукциялық ем аясында аспарагиназа инфузиясынан кейін үш күн өткенде (тікелей келесі дозаны жоспарлы енгізудің алдында) анықталды: олар 168-ден 184 ХБ/л дейін ауытқыды (MC-ASP.5/ALL зерттеуі).

Алғаш анықталған жедел лимфобластық лейкозы бар 12 балада (туғаннан бастап 1 жасқа дейінгі) аспарагиназаның қан сарысуындағы ең төмен белсенділігінің мәндері анықталды (MC-ASP.6/INF зерттеуі). Аспарагиназаның қан сарысуындағы ең төмен белсенділігінің орташа мәндері (диапазоны) 18, 25 және 33 күндері сәйкесінше 209 (42–330) ХБ/л, 130 (6–424) ХБ/л және 32 (1–129) ХБ/л құрады. Алдыңғы екі өлшеудің нәтижелерімен салыстырғанда 33-күні аспарагиназаның орташа белсенділіктің төменірек болуы, ішінара қан сарысуының бұл соңғы үлгісі аспарагиназаның соңғы инфузиясынан кейін 4 күннен соң, ал басқа жағдайларда 3 күннен соң алынғандығымен түсіндірілді.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Егеуқұйрықтарда қайталанған дозаларының уыттылығының клиникаға дейінгі зерттеулері мен қауіпсіздігінің фармакологиялық зерттеулері жедел лимфобластық лейкозы және лимфобластық лимфомасы бар пациенттер үшін ұсынылған дозалардан төмен дозаларда аздаған, бірақ айқын айқын салуретикалық әсерін айтпағанда, адам үшін ерекше қауіптілігін анықтаған жоқ. Бұдан басқа, несептегі рН мәні және бүйректердің салыстырмалы салмағы адам үшін ең жоғары әсер ететін дозасынан едәуір жоғары деп саналатын әсері кезінде ұлғайды, бұл оның клиникалық қолдану үшін елеусіз әсері бар екенін көрсетеді.

Аспарагиназа бойынша жарияланған деректер аспарагиназаның мутагендік, кластогендік және канцерогендік әлеуеті мардымсыз екенін айғақтайды.

Аспарагиназа клиникалық тұрғыда ұсынылғанға ұқсас немесе одан жоғары дозаларда (ХБ/м² есептегенде) тышқандарды, егеуқұйрықтарды және/немесе үй қояндарын қоса, жануарлардың кейбір түрлерінде дамудағы ақаулар жиілігінің (орталық жүйке жүйесінің, жүректің және сүйек жүйесінің даму ақауларын қоса) артуына және шарананың өліміне әкелді.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Сахароза

6.2 Үйлесімсіздік

Бұл дәрілік препаратты 4.2 бөлімінде көрсетілгендерден басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

6.3 Жарамдылық мерзімі

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Жарықтан қорғалған жерде 2-8 °С температурада түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Микробиологиялық тұрғыдан, сұйылтылған препаратты дереу пайдалану керек. Егер препарат бірден пайдаланылмаса, сақтау шарттары мен ұзақтығы үшін медицина қызметкерлері жауапты болады, әдетте ол сұйырту стандартты асептикалық шарттармен жүргізілмеген болса, 2 – 8 °С температурада сақтаған кезде 24 сағаттан аспауға тиіс.

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Сыйымдылығы 20 мл, бутилкаучукты тығынмен тығындалған және полимерлі қорғаныш қақпақшасы бар алюминий қапқақшамен қаусырылған, ішінде 10000 ХБ г-L-аспарагиназа бар түссіз шыны (I ЕФ типті шыны) құты.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары.

Кез келген пайдаланылмаған препаратты немесе қалдықтарын емдеу мекемесінде бекітілген ережелерге сәйкес утилизациялау керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

Электронды пошта: contact@medac.de

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«медак фарма» ЖШС, Алматы к., 050060, Гагарин д-лы 309, 55 кеңсе, телефон: +7 7273912706, эл. пошта: info_kaz@medac.de

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№023946

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Алғашқы тіркелген күні: 30.11.2018

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы расталған күн:

10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы <http://www.ndda.kz> ресми сайтында қолжетімді