

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spectrila 10 000 V milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena miltelių flakone yra 10 000 vienetų asparaginazės*.

Ištirpinus, kiekviena ml paruošto tirpalo yra 2 500 vienetų asparaginazės.

Vienas vienetas (V) apibrėžiamas kaip fermento kiekis, reikalingas vienam μmol amoniako per minutę išlaisvinti esant pH 7,3 ir 37 °C temperatūrai.

*Pagaminta *Escherichia coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Spectrila, kaip kompleksinio priešnavikinio gydymo komponentas, skirtas pacientams vaikams nuo gimimo iki 18 metų ir suaugusiesiems ūminei limfoblastinei leukemijai (ŪLL) gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Spectrila išrašyti ir skirti turi gydytojai ir sveikatos priežiūros specialistai, turintys gydymo priešnavikiniais vaistiniais preparatais patirties. Šio vaistinio preparato turėtų būti vartojama tik ligoninėse, kuriose yra atitinkama reanimacijos įranga.

Dozavimas

Spectrila paprastai vartojamas kartu su kitais priešnavikiniais vaistiniais preparatais kaip kompleksinės chemoterapijos protokolo dalis (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Suaugusieji ir vaikai, vyresni nei 1 metų

Rekomenduojama į veną leidžiama asparaginazės dozė yra 5 000 vienetų kvadratiniam metrui (V/m^2) kūno paviršiaus ploto (KPP), skiriama kas trečią parą.

Gydymą galima stebėti pagal mažiausią asparaginazės aktyvumą serume, matuojamą praėjus trims paroms po Spectrila vartojimo. Jei asparaginazės aktyvumo vertės nepasiekia tikslinio lygio, galima apsvarstyti, ar nereikia pakeisti kitu asparaginazės vaistiniu preparatu (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai nuo 0 iki 12 mėnesių amžiaus

Remiantis ribotais duomenimis, kūdikiams rekomenduojama dozė yra tokia:

- jaunesniems kaip 6 mėnesių: 6 700 V/m^2 KPP,
- 6–12 mėnesių: 7 500 V/m^2 KPP.

Duomenų apie Spectrila veiksmingumą ir saugumą suaugusiesiems yra nedaug.

Duomenų apie Spectrila veiksmingumą ir saugumą postindukcinio gydymo fazėse yra labai nedaug.

Ypatingosios populiacijos

Inkstų sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau Spectrila negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie vyresnių nei 65 metų pacientų gydymą yra nedaug.

Vartojimo metodas

Spectrila skirtas leisti tik infuzijos į veną būdu.

Vienam pacientui reikalingą Spectrila paros dozę galima praskiesti iki 50-250 ml galutinio tūrio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo. Praskiestą asparaginazės tirpalą galima suleisti infuzija per 0,5-2 valandas.

Asparaginazės negalima leisti injekcijos būdu (*boliusu*).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kuriam natyviniam (nepegiliuotam) *E. coli*-asparaginazės vaistiniam preparatui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pankreatitas.
- Sunkus kepenų sutrikimas (bilirubino kiekis > 3 kartus viršija viršutinę normos ribą [VNR]; transaminazių kiekis > 10 kartų viršija VNR).
- Esama žinoma koagulopatija (pvz., hemofilija).
- Anksčiau buvęs kasos uždegimas, sunkus kraujavimas arba sunki trombozė ankstesnio gydymo asparaginaze metu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendroji informacija ir stebėjimas

Gydymo asparaginaze metu visų amžiaus grupių pacientams gali pasireikšti šios gyvybei pavojingos būklės:

- ūminis pankreatitas,
- toksinis poveikis kepenims,
- anafilaksija,
- krešėjimo sutrikimai, įskaitant simptominę trombozę, susijusią su centrinių venų kateteriais,
- hiperglikemijos būklės.

Prieš pradedant gydymą, reikia nustatyti bilirubino, kepenų transaminazių kiekio ir krešėjimo (pvz., dalinio tromboplastino laiko [PTT], protrombino laiko [PT], antitrombino III ir fibrinogeno) rodmenis.

Po bet kokių asparaginazės preparatų vartojimo rekomenduojama atidžiai stebėti bilirubino, kepenų transaminazių kiekį, gliukozės kiekį kraujyje / šlapime, krešėjimo rodmenis (pvz., PTT, PT, antitrombino III, fibrinogeno ir D-dimero kiekį), amilazės, lipazės, trigliceridų ir cholesterolio kiekį.

Ūminis pankreatitas

Pacientams, kuriems pasireiškė ūminis pankreatitas, gydymą asparaginaze reikia nutraukti. Ūminis pankreatitas pasireiškė mažiau nei 10 % pacientų. Retais atvejais pasireiškia hemoraginis arba nekrozinis kasos uždegimas. Nustatyti pavieniai mirtimi pasibaigę atvejai. Tarp klinikinių simptomų būna pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir anoreksija. Paprastai būna padidėjęs amilazės ir lipazės kiekis serume, nors kai kuriems pacientams dėl sutrikusios baltymų sintezės jis gali būti normalus. Sunkia hipertrigliceridemija sergantiems pacientams yra padidėjusi ūminio kasos uždegimo pasireiškimo rizika.

Šių pacientų daugiau jokiais asparaginazės preparatais gydyti negalima (taip pat žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Toksinis poveikis kepenims

Retais atvejais nustatytas sunkus kepenų sutrikimas, įskaitant cholestazę, gelta, kepenų nekrozę ir kepenų nepakankamumą, pasibaigusį mirtimi (žr. 4.8 ir 4.5 skyrius). Prieš pradėdant gydymą asparaginaze ir gydymo metu reikia atidžiai stebėti kepenų rodmenis.

Gydymą asparaginaze reikia nutraukti, jeigu pacientams pasireiškė sunkus kepenų sutrikimas (bilirubino kiekis > 3 kartus viršija viršutinę normos ribą [VNR]; transaminazių kiekis > 10 kartų viršija VNR), sunki hipertrigliceridemija, hiperglikemija arba krešėjimo sutrikimas (pvz., veninio ančio trombozė, sunkus kraujavimas).

Alergija ir anafilaksija

Dėl sunkių anafilaksininių reakcijų rizikos asparaginazės negalima skirti kaip boliuso injekcijos į veną. Galima vartoti ankstesnę intrakutaninio testo arba mažą intraveninio testo dozę. Tačiau abi šios procedūros neleidžia tiksliai numatyti, kuriems pacientams pasireikš alerginė reakcija.

Jeigu pasireiškė alergijos simptomų, asparaginazės vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir reikia skirti atitinkamą gydymą, į kurį gali įeiti antihistamininiai vaistiniai preparatai ir kortikosteroidai.

Krešėjimo sutrikimai

Dėl asparaginazės sąlygojamo baltymų sintezės slopinimo (sumažėjusios II, V, VII, VIII ir IX faktorių, C ir S baltymų, antitrombino III [AT III] sintezės) gali atsirasti krešėjimo sutrikimų, kurie gali pasireikšti kaip trombozė, diseminuotas intravaskulinis krešėjimas (DIK) arba kraujavimas. Trombozės rizika atrodo didesnė už kraujavimo riziką. Taip pat nustatyta simptominių trombozių, susijusių su centrinių venų kateterių naudojimu.

Maždaug pusė trombozės reiškinių pasireiškia galvos smegenų kraujagyslėse. Gali pasireikšti veninio ančio trombozė. Išeminiai insultai yra reti.

Taip pat nustatyti su kraujagyslių komplikacijomis susiję įgytieji arba genetiškai sumažėjusio kiekio fiziologiniai krešėjimo inhibitoriai (C baltymas, S baltymas, antitrombinas).

Prieš pradėdant gydymą asparaginaze ir gydymo metu svarbu dažnai vertinti krešėjimo rodmenis. Tais atvejais, kai AT III yra sumažėjęs, reikia pasitarti su specialistais.

Hiperglikemijos būklės

Asparaginazė dėl sumažėjusios insulino gamybos gali sukelti hiperglikemiją. Taip pat ji gali sumažinti insulino išsiskyrimą iš kasos β ląstelių ir sutrikdyti insulino receptorių funkciją. Šis sindromas paprastai praeina savaime. Tačiau retais atvejais jis gali sukelti diabetinę ketoacidozę. Prie šio poveikio prisideda tuo pat metu taikomas gydymas kortikosteroidais. Reikia reguliariai stebėti gliukozės kiekį serume ir šlapime bei gydyti pagal klinikines indikacijas.

Priešnavikiniai vaistiniai preparatai

Dėl asparaginazės sukeltos navikų ląstelių destrukcijos gali išsiskirti dideli šlapimo rūgšties kiekiai, sukeliantys hiperuricemiją. Šį poveikį sustiprina vartojimas kartu su kitais priešnavikiniais vaistiniais preparatais. Agresyvus šlapimo šarmėjimas ir alopurinolio vartojimas gali padėti išvengti uratinės nefropatijos.

Gliukokortikoidai

Vaikams, kuriems buvo genetinis protrombozės rizikos faktorius (faktorius V G1691A mutacijos, protrombino G20210A variacija, metilenetetrahidrofolato reduktazės [MTHFR] T677T genotipas, padidėjęs lipoproteino A kiekis, hiperhomocisteinemija), indukcinio gydymo asparaginaze ir prednizonu metu nustatyta didesnė trombozės rizika.

Kontraceptikai

Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo asparaginaze metu ir 7 mėnesius po gydymo pabaigos. Kadangi negalima atmesti netiesioginės geriamųjų kontraceptikų ir asparaginazės sąveikos, geriamieji kontraceptikai nėra laikomi pakankamai saugiais esant tokiai klinikinei būklei (žr. 4.6 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatyta teigiama *Philadelphia* chromosomų vertė

Pacientams, kuriems nustatyta teigiama *Philadelphia* chromosomų vertė, Spectrila veiksmingumas ir saugumas neiširti.

Visų amžiaus grupių pacientams rekomenduojami kontroliniai tyrimai

Asparaginazės aktyvumas

Galima nustatyti asparaginazės aktyvumą serume arba plazmoje, kad būtų atmesta pagreitėjusio asparaginazės aktyvumo mažėjimo galimybė. Pageidautina tikrinti aktyvumą praėjus trimis dienoms po paskutinio asparaginazės vartojimo, t. y., paprastai tiesiogiai prieš skiriant kitą asparaginazės dozę. Mažas asparaginazės aktyvumas dažnai yra lydimas antikūnų prieš asparaginazę atsiradimo. Tokiais atvejais reikia apsvarstyti, ar nereikia pakeisti kitu asparaginazės vaistiniu preparatu. Pirma reikia pasitarti su specialistais.

Hipoalbuminemija

Asparaginaze gydomiems pacientams dėl sutrikusios baltymų sintezės labai dažnai nustatytas sumažėjęs baltymų (ypač albumino) kiekis serume. Kadangi baltymų kiekis serume yra svarbus kai kurių veikliųjų medžiagų jungimuisi ir pernešimui, baltymų kiekį serume reikia reguliariai stebėti.

Hiperamonemija

Visiems pacientams, kuriems pasireiškė nepaaiškinami neurologiniai simptomai arba sunkus ir ilgalaikis vėmimas, reikia nustatyti amoniako kiekį plazmoje. Nustačius hiperamonemiją su sunkiais klinikiniais simptomais, reikia pradėti taikyti terapines ir farmakologines priemones, greitai mažinančias amoniako kiekį plazmoje (pvz., riboti baltymus bei taikyti hemodializę), nuslopinančias katabolines būkles ir didinančias azoto atliekų pašalinimą, bei pasitarti su specialistais.

Užpakalinės grįžamosios leukoencefalopatijos sindromas

Užpakalinės grįžamosios leukoencefalopatijos sindromas (UGLS; angl. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS) gali retai pasireikšti gydymo bet kuriuo asparaginazės vaistiniu preparatu metu (žr. 4.8 skyrių). Atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) šį sindromą apibūdina grįžtamieji (nuo kelių dienų iki mėnesių) pakitimai ir (arba) edema, visų pirma užpakalinėje smegenų dalyje. Tarp UGLS simptomų paprastai būna padidėjęs kraujospūdis, traukuliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būklė ir ūminis regos sutrikimas (daugiausia aklumas dėl galvos smegenų žievės pakenkimo arba homoniminė hemianopsija). Neaišku, ar UGLS sukėlė asparaginazė, kartu taikomas gydymas ar lydinčios ligos.

UGLS gydomas simptomiškai, įskaitant priemones, taikomas bet kokiems traukuliams gydyti. Gali reikėti nutraukti kartu vartojamų imunitetą slopinančių vaistinių preparatų vartojimą arba sumažinti jų dozę. Reikia pasitarti su specialistais.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Bendroji informacija

Dėl savo poveikio kepenų funkcijai asparaginazė gali didinti kitų vaistinių preparatų toksinį poveikį, pvz., didino toksinį poveikį kepenims vartojant vaistinius preparatus, galinčius turėti toksinį poveikį kepenims, didino kepenyse metabolizuojamų arba prie plazmos baltymų prisijungusių vaistinių preparatų toksinį poveikį ir keitė prie plazmos baltymų prisijungusių vaistinių preparatų farmakokinetiką bei farmakodinamiką. Todėl būtinas atsargumas pacientams, gydomiems kitais kepenyse metabolizuojamais vaistiniais preparatais.

Kai kartu su asparaginaze skiriami vaistiniai preparatai, galintys turėti toksinį poveikį kepenims, reikia stebėti kepenų rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaistiniai preparatai, turintys mielosupresinį poveikį

Gydymo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra asparaginazės, metu gali pasireikšti mielosupresija, galinti veikti visas tris mieloidines ląstelių linijas (eritrocitus, leukocitus, trombocitus), ir infekcijos. Pagrindiniai skatinantys veiksniai yra vartojimas kartu su mielosupresiniais ir infekcijas sukeliančiais vaistiniais preparatais, todėl reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia mielosupresijos ir infekcijos požymių bei simptomų (žr. 4.8 skyrių).

Vinkristinas

Vinkristino toksinis poveikis gali prisidėti prie asparaginazės toksinio poveikio, jeigu abu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu. Todėl, kad būtų mažesnis toksinis poveikis, vinkristiną reikia skirti likus 3-24 valandoms iki asparaginazės vartojimo.

Gliukokortikoidai ir (arba) antikoagulantai

Vartojant gliukokortikoidus ir (arba) antikoagulantus kartu su asparaginaze, gali padidėti krešėjimo rodmenų pakitimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Tai gali padidinti polinkį į kraujavimą (antikoagulantai) arba trombozę (gliukokortikoidai). Todėl, kai antikoagulantai (pvz., kumarinas, heparinas, dipiridamolis, acetilsalicilo rūgštis arba nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo) arba gliukokortikoidai skiriami kartu, reikia būti atsargiems.

Metotreksatas (MTX)

Nustatyta, kad baltymų sintezės slopinimas asparaginazės sąlygojamos asparagino deplecijos fone silpnina citotoksinį MTX poveikį, kurio priešnavikiniam aktyvumui reikalinga ląstelių replikacija. Šis antagonizmas pastebimas, kai asparaginazė vartojama prieš metotreksatą arba kartu su juo. Kai asparaginazė vartojama praėjus 24 valandoms po gydymo metotreksatu, priešnavikinis metotreksato poveikis, atvirkščiai, sustiprėja. Nustatyta, kad šis gydymo režimas mažina metotreksato poveikį virškinimo traktui ir kraujui.

Citarabinas

Laboratoriniai *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad didelės citarabino dozės veiksmingumas sumažėja, jeigu prieš tai vartojama asparaginazė. Tačiau, kai asparaginazė buvo skiriama po citarabino, nustatytas sinerginis poveikis. Šis poveikis buvo stipriausias, kai intervalas tarp vaistinių preparatų vartojimo buvo apie 120 valandų.

Vakcinavimas

Tuo pat metu atliekamas vakcinavimas gyvomis vakcinomis didina sunkios infekcijos riziką. Todėl imunizuoti gyvomis vakcinomis galima ne anksčiau kaip praėjus 3 mėnesiams po leukemijos gydymo kurso pabaigos.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir vengti pastoti gydymo chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, į kuriuos įeina asparaginazė, metu ir 7 mėnesius po gydymo pabaigos. Kadangi negalima atmesti netiesioginės geriamųjų kontraceptikų komponentų ir asparaginazės sąveikos, geriamieji kontraceptikai nėra laikomi pakankamai saugiais esant tokiai klinikinei būklei. Vaisingo amžiaus moterims vietoj geriamųjų kontraceptikų reikia naudoti kitą metodą (žr. 4.4 skyrių).

Vyrai turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, jiems taip pat reikia patarti nepradėti vaiko gydymo asparaginaze metu ir 4 mėnesius po gydymo pabaigos.

Nėštumas

Duomenų apie asparaginazės vartojimą nėštumo metu nėra. Asparaginazės poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta, tačiau su pelėmis, žiurkėmis, vištomis ir triušiais atlikti asparaginazės vaistinių preparatų tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų rezultatais ir šio vaistinio preparato veikimo mechanizmu, Spectrila nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti asparaginaze.

Žindymas

Nežinoma, ar asparaginazė išsiskiria į motinos pieną. Kadangi žindomiems kūdikiams gali pasireikšti sunkių nepageidaujamų reakcijų, žindymo metu gydymą Spectrila reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie asparaginazės poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Spectrila gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, ypač dėl savo galimo poveikio nervų ir virškinimo trakto sistemoms (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinį asparaginazės toksinį poveikį sąlygoja imunologinės reakcijos, kurias sukelia bakterinio baltymo poveikis. Padidėjusio jautrumo reakcijos gali būti nuo trumpalaikio paraudimo ar išbėrimo ir dilgėlinės iki bronchų spazmų, angioneurozinės edemos ir anafilaksijos.

Taip pat gydymas asparaginaze gali sukelti organų sistemų, kurioms būdinga didelė baltymų sintezė, sutrikimus. Sumažėjusi baltymų sintezė gali daugiausia sąlygoti kepenų sutrikimą, ūminį kasos uždegimą, sumažėjusią insulino gamybą su hiperglikemija, sumažėjusią krešėjimo faktorių (ypač fibrinogeno ir antitrombino III) gamybą, lemiančią krešėjimo sutrikimus (trombozę, kraujavimą), taip pat sumažėjusią lipoproteinų gamybą, kuri sukelia hipertrigliceridemiją.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į Spectrila yra sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., anafilaksinis šokas (retas), tromboembolijos reiškiniai (dažni), ūminis kasos uždegimas (dažnas) ir sunkus toksinis poveikis kepenims, pvz., gelta, kepenų nekrozė, kepenų nepakankamumas (retas).

Dažniausiai (labai dažnai) nustatytos nepageidaujamos reakcijos į Spectrila yra padidėjusio jautrumo reakcijos, hiperglikemija, hipoalbuminemija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, edema, nuovargis ir pakitę laboratorinių tyrimų rodmenų (pvz., transaminazių, bilirubino, lipidų kraujyje, krešėjimo rodmenų) rezultatai.

Kadangi Spectrila paprastai vartojama taikant kompleksinį gydymą kartu su kitais priešnavikiniais vaistiniais preparatais, dažnai sunku atskirti nuo kitų vaistinių preparatų sukeliama nepageidaujamo poveikio.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau 1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant Spectrila klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 125 vaikai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ūminė limfoblastinė leukemija, taip pat po vaistinio preparato registracijos, vaikams ir suaugusiesiems vartojant kitus *E. coli* kilmės asparaginazės vaistinius preparatus.

Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal dažnį, pradedant nuo dažniausių. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Šioje lentelėje nurodytas dažnis apibrėžiamas taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė

Organų sistemų klasė	Dažnis ir nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnis nežinomas Infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas Diseminuotas intravaskulinis krešėjimas (DIK), anemija, leukopenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažnas Padidėjęs jautrumas, įskaitant paraudimą, išbėrimą, hipotenziją, edemą ir (arba) angioneurozinę edemą, dilgėlinę, dispneją Dažnas Padidėjęs jautrumas, įskaitant bronchų spazmus Retas Anafilaksinis šokas
Endokrininiai sutrikimai	Labai retas Antrinė hipotirozė, hipoparatirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas Hiperglikemija, hipoalbuminemija Dažnas Hipoglikemija, sumažėjęs apetitas, svorio kritimas Nedažnas Hiperuricemija, hiperamonemija Retas Diabetinė ketoacidozė

Organų sistemų klasė	Dažnis ir nepageidaujama reakcija
Psichikos sutrikimai	Dažnas Depresija, haliucinacijos, konfūzija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas Neurologiniai požymiai ir simptomai, įskaitant susijaudinimą, galvos svaigimą ir mieguistumą Nedažnas Galvos skausmas Retas Išeminis insultas, užpakalinės grįžtamosios leukoencefalopatijos sindromas (UGLS), traukuliai, sąmonės sutrikimai, įskaitant komą Labai retas Drebulys
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas Trombozė, ypač kaverninio ančio trombozė arba giliųjų venų trombozė, hemoragija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas Dažnas Ūminis kasos uždegimas Retas Hemoraginis kasos uždegimas, nekrozinis kasos uždegimas, parotitas Labai retas Mirtimi pasibaigęs kasos uždegimas, kasos pseudocista
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Retas Kepenų nepakankamumas, galintis pasibaigti mirtimi, kepenų nekrozė, cholestazė, gelta Dažnis nežinomas Kepenų steatozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Edema, nuovargis Dažnas Skausmas (nugaros skausmas, sąnarių skausmas)
Tyrimai	Labai dažnas Padidėjęs transaminazių, bilirubino kiekis kraujyje, šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, cholesterolio kiekis kraujyje, trigliceridų kiekis kraujyje, labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) kiekis, lipoproteinų lipazės aktyvumas, urėjos kiekis kraujyje, amoniako, laktato dehidrogenazės (LDH) kiekis Sumažėjęs antitrombino III kiekis, fibrinogeno kiekis kraujyje, cholesterolio kiekis kraujyje, mažo tankio lipoproteinų (MTL) kiekis, bendrojo baltymo kiekis Dažnas Padidėjęs amilazės, lipazės kiekis, nenormali elektroencefalograma (EEG) (sumažėjęs alfa bangos aktyvumas, padidėjęs teta ir delta bangos aktyvumas)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Imuninės sistemos sutrikimai

Spectrila gali aktyvinti skirtingų imunoglobulino klasių antikūnus (IgG, IgM, IgE). Šie antikūnai gali sukelti klinikines alergines reakcijas, inaktyvinti fermentų aktyvumą arba pagreitinti asparaginazės eliminaciją.

Alerginės reakcijos gali pasireikšti kaip paraudimas, išbėrimas, skausmas (sąnarių skausmas, nugaros skausmas ir pilvo skausmas), hipotenzija, edema / angioneurozinė edema, dilgėlinė, dispnėja, bronchų spazmai arba anafilaksinis šokas.

Didėjant vartojamų dozių skaičiui, didėja alerginių reakcijų pasireiškimo tikimybė, tačiau labai retais atvejais reakcijos gali pasireikšti po pirmosios asparaginazės dozės. Dauguma padidėjusio jautrumo reakcijų į asparaginazę nustatyta tolesnio gydymo fazėse (reindukcinio gydymo, atidėto intensyvinimo).

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo vaikai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪLL (tyrimą MC-ASP.5/ALL), nustatytas toliau nurodytas nepageidaujamų alerginių reiškinių dažnis (2 lentelė).

2 lentelė. Pacientų, kuriems nustatytos alerginės reakcijos, dažnis (MC-ASP.5/ALL; saugumo analizės populiacija)

Gydymo grupė	Spectrila	Palyginamoji asparaginazė
Pacientų skaičius	97	101
Alerginės reakcijos per 12 valandų po asparaginazės infuzijos indukcinio gydymo metu	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Bet koks alerginis reiškinys* per 24 valandas po asparaginazės infuzijos indukcinio gydymo metu	16 (16 %)	24 (24 %)
<i>*Įskaitant visas alergines reakcijas per 12 valandų po asparaginazės infuzijos ir visus nepageidaujamus reiškinius naudojant CTCAE terminus: sinkopė (alpinimas), hipotenzija, išbėrimas, paraudimas, niežėjimas, dispnėja, reakcija injekcijos vietoje arba kvėpavimo takų obstrukcija per 24 valandas po asparaginazės infuzijos</i>		

Gydymo Spectrila metu nė vienas iš 12 kūdikių, kurių amžius buvo < 1 metai, alerginių reakcijų nenustatyta (tyrimas MC-ASP.6/INF).

Jeigu pasireiškė alergijos simptomų, Spectrila vartojimą reikia nedelsiant nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeninis poveikis

Atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo 1–18 metų amžiaus vaikai ir (arba) paaugliai, sergantys pirmą kartą diagnozuota ŪLL (tyrimą MC-ASP.5/ALL), iki indukcinio gydymo 33 dienos bent vienu laiko momentu 10 pacientų Spectrila grupėje (10,3 %) ir 9 palyginamojo vaistinio preparato grupėje (8,9 %) nustatyta teigiama antikūnų prieš asparaginazę vertė.

Panašiai daliai pacientų abiejose grupėse prieš prasidedant postindukcinio gydymo fazei atsirado antikūnų prieš asparaginazę (Spectrila 54,6 % ir palyginamosios *E. coli*-asparaginazės 52,5 %).

Didžioji dalis antikūnų prieš asparaginazę susidarė laikotarpiu nuo paskutinės asparaginazės infuzijos 33 dieną iki postindukcinio gydymo pradžios 79 dieną.

Gydymo Spectrila metu nė vienas iš 12 kūdikių, kurių amžius buvo < 1 metai, antikūnų prieš asparaginazę nenustatyta (tyrimas MC-ASP.6/INF).

Hipotirozė

Nustatyta trumpalaikė antrinė hipotirozė, kurią turbūt sukėlė dėl asparaginazės sukeltos baltymų sintezės slopinimo sumažėjęs tiroksiną jungiančio globulino kiekis serume.

Hipoalbuminemija

Asparaginaze gydomiems pacientams dėl sutrikusios baltymų sintezės labai dažnai nustatytas sumažėjęs baltymų (ypač albumino) kiekis serume (žr. 4.4 skyrių). Dėl hipoalbuminemijos gali pasireikšti edema.

Dislipidemija

Asparaginaze gydomiems pacientams dažnai nustatyti lengvi arba vidutiniai lipidų kiekio kraujyje verčių pakitimai (pvz., padidėjęs ar sumažėjęs cholesterolio kiekis, padidėjęs trigliceridų kiekis, padidėjusi LMTL frakcija ir sumažėjęs MTL, padidėjęs lipoproteinų lipazės aktyvumas), kurie dažniausiai būna be klinikinių simptomų. Tai gali sąlygoti ir kartu taikomas gydymas gliukokortikoidais. Tačiau retais atvejais nustatyta sunki hipertrigliceridemija (> 1 000 mg/dl trigliceridų), kuri didina ūminio kasos uždegimo pasireiškimo riziką. Su asparaginaze susijusią hiperlipidemiją reikia gydyti priklausomai nuo jos sunkumo ir klinikinių simptomų.

Hiperamonemija

Pacientams, kuriems taikomas gydymo režimas, į kurį įeina asparaginazė, ypač jeigu pacientams taip pat yra kepenų sutrikimas, nedažnai nustatyta hiperamonemija. Labai retais atvejais nustatyta sunki hiperamonemija, kuri gali paskatinti neurologinius sutrikimus, pvz., traukulius ir komą.

Hiperglikemija ir hipoglikemija

Gydymo asparaginaze metu labai dažnai nustatyti endokrininės kasos funkcijos pakitimai, daugiausia jie pasireiškia hiperglikemija. Šie reiškiniai paprastai yra trumpalaikiai.

Retais atvejais nustatyta diabetinė ketoacidozė.

Pacientams, gydomiems asparaginaze, dažnai nustatyta hipoglikemija, dažniausiai be klinikinių simptomų. Šią reakciją sukeliantis mechanizmas nežinomas.

Nervų sistemos sutrikimai

Tarp pacientams, kuriems taikomas gydymo režimas, į kurį įeina asparaginazė, nustatytų nepageidaujamų centrinės nervų sistemos reakcijų buvo EKG pakitimai, traukuliai, galvos svaigimas, mieguistumas, koma ir galvos skausmas.

Šių nervų sistemos sutrikimų priežastys neaiškios. Gali reikėti atmesti hiperamonemijos ir veninio ančio trombozės buvimo galimybę.

Retais atvejais gydymo režimų, į kuriuos įeina asparaginazė, taikymo metu nustatytas UGLS.

Virškinimo trakto sutrikimai

Pacientams, kuriems taikomas gydymo režimas, į kurį įeina asparaginazė, labai dažnai nustatytas pykinimas ir (arba) vėmimas, tačiau paprastai jis buvo lengvas. Taip pat nustatyta anoreksija, sumažėjęs apetitas, pilvo spazmai, viduriavimas ir svorio kritimas.

Ūminis kasos uždegimas pasireiškė mažiau nei 10 % pacientų. Retais atvejais pasireiškia hemoraginis arba nekrozinis kasos uždegimas. Nustatyti pavieniai mirtimi pasibaigę atvejai. Literatūroje nurodyti negausūs asparaginazės sukeltos parotito atvejai.

Vaikų populiacija

Duomenų apie Spectrila saugumą kūdikiams, kurių amžius buvo < 1 metai, nepakanka.

Suaugusieji ir kitos ypatingos populiacijos

Kokybės požiūriu suaugusiesiems ir vaikams nustatytos tos pačios asparaginazės sukeltos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, tačiau žinoma, kad kai kuris šis nepageidaujamas poveikis (pvz., tromboembolijos reiškiniai) dažniau pasireiškia suaugusiems pacientams nei vaikų populiacijai.

Dėl dažnesnio sergamumo gretutinėmis ligomis, pvz., kepenų ir (arba) inkstų sutrikimu, > 55 metų pacientai paprastai toleruoja gydymą asparaginaze blogiau nei pacientai vaikai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Nenustatyta nė vieno asparaginazės perdozavimo su klinikiniais simptomais atvejo. Specialių priešnuodžių nėra. Gydymas yra simptominis ir palaikomasis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti priešnavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XX02

Veikimo mechanizmas

Asparaginazė hidrolizuoja asparaginą į asparto rūgštį ir amoniaką. Priešingai nei normalios ląstelės, limfoblastinio naviko ląstelės dėl reikšmingai sumažėjusios asparagino sintetazės raiškos turi labai ribotą gebėjimą sintetinti asparaginą. Todėl joms reikalingas asparaginas, kuris difuzijos būdu išskiriamas iš aplinkos už ląstelės ribų. Dėl asparaginazės sukeliamos asparagino deplecijos serume sutrinkdama baltymų sintezė limfoblastinio naviko ląstelėse, tausojant daugumą normalių ląstelių. Asparaginazė taip pat gali būti toksiška normalioms ląstelėms, kurios greitai dalijasi ir kažkiek priklauso nuo egzogeninio asparagino tiekimo.

Dėl asparagino koncentracijos gradiento tarp ekstravaskulinio ir intravaskulinio tarpo asparagino kiekis taip pat toliau mažėja ekstravaskuliniuose tarpuose, pvz., cerebrospinaliniame skystyje.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo vaikai, sergantys pirmą kartą diagnozuota ŪLL (tyrimą MC-ASP.4/ALL), nustatyta, kad pasibaigus asparaginazės infuzijai, vidutinė asparagino koncentracija serume iš karto nukrito nuo prieš dozės vartojimą buvusios maždaug 40 µM koncentracijos iki mažesnės už bioanalitinio metodo kiekybinio įvertinimo apatinę ribą (< 0,5 µM) koncentracijos. Vidutinė asparagino koncentracija serume išliko mažesnė už 0,5 µM laikotarpiu nuo iš karto po pirmosios asparaginazės infuzijos pabaigos iki mažiausiai trijų dienų po paskutinės infuzijos. Po to asparagino koncentracija serume vėl padidėjo ir per 1-3 savaites normalizavosi.

Greta asparagino, asparaginazė taip pat geba skaidyti aminorūgštį glutaminą į glutamo rūgštį ir amoniaką, tačiau daug mažiau veiksmingai. Klinikiniai asparaginazės tyrimai parodė, kad glutamino kiekis veikiamas tik vidutiniškai, šis poveikis individualiais atvejais labai skiriasi. Iš karto po asparaginazės infuzijos pabaigos glutamino kiekis serume sumažėjo ne daugiau nei 50 %, palyginti su 400 µM iki dozės vartojimo, tačiau greitai, per kelias valandas, normalizavosi.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas, kuriame dalyvavo 1–18 metų vaikai ir (arba) paaugliai, sergantys pirmą kartą diagnozuota ŪLL

Spectrila veiksmingumas ir saugumas buvo lyginami su įgimta *E. coli*-asparaginaze (palyginamuoju vaistiniu preparatu), atliekant atsitiktinių imčių dvigubai aklą klinikinį tyrimą (tyrimą MC-ASP.5/ALL; remiantis ŪLL gydymo protokolu DCOG ALL10), kuriame dalyvavo 199 vaikai ir (arba)

paaugliai nuo 1 iki 18 metų, sergantys pirmą kartą diagnozuota ŪLL. Pacientams buvo skiriama 5 000 V/m² asparaginazės (Spectrila arba palyginamosios *E. coli*-asparaginazės) 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 ir 33 indukcinio gydymo dienomis. Po indukcinio gydymo pacientai toliau buvo gydomi chemoterapijos režimais, į kuriuos įėjo tolesnis gydymas asparaginazės vaistiniais preparatais. Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems nustatyta visiška asparagino deplecija serume (apibrėžiama kaip asparagino kiekis serume, mažesnis už apatinę kiekybinio įvertinimo ribą (< 0,5 μM) visais laiko momentais, matuojant nuo 12 iki 33 dienos), dažnis indukcinio gydymo metu. Tyrimo tikslas buvo parodyti ne mažesnę Spectrila veiksmingumą nei palyginamosios *E. coli*-asparaginazės vertinant pirminę vertinamąją baigtį.

Šio tyrimo rezultatai apibendrinami 3 lentelėje.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (MC-ASP.5/ALL; visa analizės populiacija)

Gydymo grupė	Spectrila	Palyginamoji asparaginazė
Pacientų skaičius	98	101
Visiška asparagino deplecija serume		
Taip	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
Ne	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Įvertinti negalima	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Skirtumas (95 % PI ^a); p vertė ^b	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); p = 0,0028	
Visiška asparagino deplecija CSS		
Taip ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
Ne	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
Įvertinti negalima	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Skirtumas (95 % PI ^a)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Visiškos remisijos dažnis indukcinio gydymo pabaigoje		
Taip	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
Ne	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Įvertinti negalima / nežinoma	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Skirtumas (95 % PI ^a)	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
MLL dažnis indukcinio gydymo pabaigoje		
MLL vertė neigiama	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
MLL vertė teigiama	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
Įvertinti negalima / nežinoma	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Skirtumas (95 % PI ^a)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	

PI = pasikliautinis intervalas; CSS = cerebrospinalinis skystis; MLL = minimali liekamoji liga

^a Nesąlyginis tikslus pasikliautinis intervalas, remiantis Chan ir Zhang

^b Nesąlyginis tikslus nemažesnio veiksmingumo tyrimas, tiriantis binominius skirtumus, remiantis apribotos maksimalios tikimybės įvertinimu

^c Pacientai buvo priskiriami reaguojantiems į gydymą, jeigu asparagino vertės CSS protokolo 33 dieną buvo mažesnės už apatinę kiekybinio įvertinimo ribą.

Indukcinio gydymo metu nustatytos asparaginazei būdingos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pvz., padidėjęs kepenų fermentų / bilirubino kiekis (≥ III laipsnis pagal Bendruosius nepageidaujamų reiškinių vertinimo terminologinius kriterijus (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)): 44,3 %, plg. 39,6 %), hemoragija arba tromboembolija (≥ II laipsnis pagal CTCAE: 2,1 %, plg. 4,0 %) ir neurotoksinis poveikis (≥ III laipsnis pagal CTCAE: 4,1 %, plg. 5,9 %), kurių dažnis buvo panašus abiejose grupėse (Spectrila ir palyginamojo vaistinio preparato).

Tyrimas, kuriame dalyvavo kūdikiai, sergantys pirmą kartą diagnozuota ŪLL

Nekontroliuojamo klinikinio tyrimo (tyrimo MC-ASP.6/INF) metu 12 kūdikių (amžiaus [intervalo] mediana pirmosios infuzijos metu: 6 mėnesiai [0,5-12,2 mėnesio]), sergančių pirmą kartą diagnozuota ŪLL, buvo gydomi Spectrila pagal INTERFANT-06 protokolą. Pacientams buvo skiriama 10 000 V/m² asparaginazės dozė, koreguojama pagal esamą paciento amžių vartojimo metu (< 6 mėnesiai: 6 700 V/m²; 6-12 mėnesių: 7 500 V/m²; > 12 mėnesių: 10 000 V/m²), 15, 18, 22, 25, 29 ir 33 indukcinio gydymo dienomis. Asparagino deplecija serume buvo visiška 11 iš 12 pacientų (92 %). Visiems 12 pacientų (100 %) po indukcinio gydymo nustatyta visiška remisija (VR).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Spectrila farmakokinetikos parametrai nustatyti 7 suaugusiems pacientams po 5 000 V/m² intraveninės infuzijos.

Absorbcija

Asparaginazė nėra absorbuojama virškinimo trakte, taigi Spectrila turi būti leidžiama į veną.

Pasiskirstymas

Asparaginazė daugiausia pasiskirsto intravaskuliniame tarpe. Vidutinis (standartinis nuokrypis, SN) pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai (V_{dss}) buvo 2,47 l (0,45 l).

Atrodo, kad žymių asparaginazės kiekių pro kraujo-smegenų barjerą neprasiskverbia.

Didžiausios asparaginazės koncentracijos serume mediana (intervalas) buvo 2 324 V/l

(1 625-4 819 V/l). Didžiausias (C_{max}) asparaginazės aktyvumas serume buvo pasiektas praėjus maždaug 2 valandoms po infuzijos pabaigos.

Po kartotinio 5 000 V/m² asparaginazės dozės vartojimo kas trečią parą mažiausia asparaginazės koncentracija serume svyravo nuo 108 iki 510 V/l.

Biotransformacija

Asparaginazės metabolizmas nežinomas, tačiau manoma, kad jis vyksta veikiant skaidymui retikulocitų-histiocitų sistemoje ir dalyvaujant serumo proteazėms.

Eliminacija

Asparaginazės aktyvumo serume vidutinis $\pm$ SN galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 25,8 $\pm$ 9,9 h, intervalas buvo nuo 14,2 iki 44,2 h.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Asparaginazės klinikinių tyrimų metu daugumai pacientų buvo pasiektas didesnis už 100 V/l mažiausias asparaginazės aktyvumas serume, kuris beveik visada koreliavo su visiška asparagino deplecija serume ir cerebrospinaliniame skystyje (CSS). Net tiems nedaugeliui pacientų, kuriems mažiausias asparaginazės aktyvumas serume buvo 10-100 V/l, paprastai pasireiškė visiška asparagino deplecija serume ir CSS.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos parametrai po 5 000 V/m² Spectrila vartojimo nustatyti 14 vaikų ir (arba) paauglių (2-14 metų amžiaus), sergančių pirmą kartą diagnozuota ŪLL (tyrimas MC-ASP.4/ALL). Rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Spectrila farmakokinetikos parametrai, nustatyti 14 vaikų ir (arba) paauglių

Parametras	Mediana (intervalas)
Plotas po kreive (AUC_{0-72h})	60 165 (38 627–80 764) V*h/l
Maksimali koncentracija serume (C_{max})	3 527 (2 231–4 526) V/l
Laikas iki C_{max}	0 (0–2) h
Pusinės eliminacijos laikas	17,33 (12,54–22,91) h
Bendras klirensas	0,053 (0,043–0,178) l/h
Pasiskirstymo tūris	0,948 (0,691–2,770) l

Indukcinio gydymo metu mažiausio asparaginasės aktyvumo serume mediana buvo matuojama 81 vaikams ir (arba) paaugliams, sergantiems pirmą kartą diagnozuota ŪLL, tris dienas po asparaginasės infuzijos (prieš pat numatytą kitos dozės leidimą), ji svyravo nuo 168 iki 184 V/l (tyrimas MC-ASP.5/ALL).

Mažiausias aktyvumas serume buvo matuojamas 12 kūdikių (nuo gimimo iki 1 metų amžiaus), sergantiems pirmą kartą diagnozuota ŪLL (tyrimas MC-ASP.6/INF). Mažiausio asparaginasės aktyvumo serume mediana (intervalas) 18, 25 ir 33 dienomis buvo atitinkamai 209 (42-330) V/l, 130 (6-424) V/l ir 32 (1-129) V/l. Mažesnė aktyvumo mediana 33 dieną, palyginti su ankstesniais dviem matavimais, buvo iš dalies dėl to, kad šis paskutinis serumo mėginys buvo paimtas praėjus 4 dienoms po paskutinės asparaginasės infuzijos, o ne po trijų, kaip kitais atvejais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo ir farmakologinio saugumo ikiklinikiniai tyrimai su žiurkėmis specifinio pavojaus žmogui neparodė, išskyrus nedidelį, bet reikšmingą saluretinį poveikį; šis poveikis pasireiškė duodant dozes, mažesnes už ŪLL sergantiems pacientams rekomenduojamą dozę. Taip pat buvo padidėjusi šlapimo pH vertė ir santykinis inkstų svoris esant ekspozicijai, laikomai pakankamai viršijancia didžiausią ekspoziciją žmogui, tai rodo mažą reikšmę klinikiniam vartojimui.

Paskelbti duomenys apie asparaginasę rodo nereikšmingą asparaginasės mutageniškumą, klastogeniškumą ir galimą kancerogeniškumą.

Asparaginasė sukėlė išsigimimų (įskaitant centrinės nervų sistemos, širdies ir skeleto sistemos) bei vaisiaus mirties padažnėjimą, duodant dozes, kurios buvo panašios į kliniškai siūlomas dozes arba jas viršijo (pagal V/m²) daugeliui gyvūnų rūšių, įskaitant peles, žiurkes ir (arba) triušius.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai

Paruoštas tirpalas ir praskiestas tirpalas

Nustatyta, kad atidarius pakuotę vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka 2 dienas, laikant 2 °C–8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atidarius pakuotę atsako vartotojas; paprastai leidžiama laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, išskyrus tuos atvejus, kai buvo ruošiama ir (arba) skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvio 20 ml stiklo (I tipo stiklo) flakonas, uždengtas butilo gumos kamščiu, aliuminio gaubteliu ir nuimamuoju plastikiniu dangteliu, flakone yra 10 000 vienetų asparaginazės.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 arba 5 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Milteliams ištirpinti injekciniu švirkštu vidine flakono sienele atsargiai suleidžiama 3,7 ml injekcinio vandens (neleiskite tiesiai ant miltelių arba į juos). Turinys ištirpinamas lėtai vartant flakoną (kad neputotų, nekratykite). Paruoštas tirpalas gali būti šiek tiek opalinis.

Apskaičiuotas asparaginazės kiekis toliau praskiedžiamas 50-250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija
Tel. +49 4103 8006-0
Faksas +49 4103 8006-100
El. paštas contact@medac.de

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. sausio 14 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugsėjo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

03/2023

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.