

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.05.2019 № 1212
Реєстраційне посвідчення
№UA/17474/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.06.2021 № 1225

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СПЕКТРИЛА
(SPECTRILA)

Склад:

діюча речовина: asparaginase;

1 флакон містить 10 000 ОД аспарагінази*;

допоміжна речовина: сахароза.

Одна одиниця (ОД) визначається як кількість ферменту, необхідна для вивільнення 1 мкмоль аміаку за хвилину при рН 7,3 і температурі 37 °С.

Після відновлення 1 мл містить 2500 ОД аспарагінази.

* Виробляється клітинами *Escherichia coli* методом рекомбінантних ДНК.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий порошок.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аспарагіназа каталізує гідроліз аспарагіну до аспарагінової кислоти та аміаку. На відміну від здорових клітин, лімфобластні клітини пухлини мають дуже обмежені можливості для синтезування аспарагіну внаслідок значно зниженого біосинтезу аспарагінсинтетази. Таким чином, вони потребують аспарагіну, який дифундує із позаклітинного простору. В результаті руйнування аспарагіну, спричиненого аспарагіназою, синтез білка в лімфобластних клітинах пухлини порушується, при цьому зберігається більшість здорових клітин.

Аспарагіназа може також бути токсичною для здорових клітин, які швидко діляться і залежать певною мірою від екзогенного надходження аспарагіну.

Внаслідок перепаду концентрації аспарагіну в поза- і внутрішньосудинному просторі рівні аспарагіну в позасудинному просторі зменшуються, зокрема в спинномозковій рідині.

У клінічних випробуваннях за участю дітей з уперше виявленим гострим лімфобластним лейкозом (дослідження MC-ASP./ALL) було показано, що відразу після закінчення інфузії аспарагінази середня концентрація аспарагіну в сироватці крові зменшувалася (від премедикаційної концентрації, яка становила близько 40 мкМ, до рівня, нижчого за нижню межу кількісного визначення біоаналітичного методу (<0,5 мкМ)). Середня концентрація

аспарагіну в сироватці крові залишалася нижчою за 0,5 мкМ безпосередньо з моменту закінчення першої інфузії аспарагінази і принаймні три дні після останньої інфузії. Після цього рівні аспарагіну в сироватці крові знову збільшувалися і поверталися до нормальних значень протягом 1–3 тижнів.

Окрім аспарагіну, аспарагіназа також здатна розщеплювати амінокислоту глютамін на глютамінову кислоту і аміак, проте з набагато меншою ефективністю. Клінічні дослідження аспарагінази показали, що на рівні глютаміну незначною мірою впливає дуже висока міжіндивідуальна варіабельність. Одразу після завершення інфузії аспарагінази сироваткові рівні глютаміну знижуються не більше ніж на 50% від рівня премедикації, що становив близько 400 мкМ, але швидко повертаються до нормальних значень протягом декількох годин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Аспарагіназа не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, тому Спектрілу потрібно вводити внутрішньовенно.

Розподіл

Аспарагіназа розподіляється в основному в межах внутрішньосудинного простору. Середній об'єм розподілу в рівноважному стані становить 2,47 л.

Аспарагіназа не проникає через гематоенцефалічний бар'єр у вимірних кількостях.

Середня максимальна концентрація аспарагінази в сироватці крові становить 2,324 ОД/л (1,625–4,819 ОД/л). Максимальна концентрація аспарагінази (C_{max}) в сироватці крові досягається майже через 2 години після закінчення інфузії.

Після повторного введення аспарагінази в дозі 5000 ОД/м² кожного третього дня рівень аспарагінази в сироватці крові становить від 108 до 510 ОД/л.

Біотрансформація

Метаболізм аспарагінази невідомий, але вважається, що він відбувається шляхом розпаду всередині ретикулоглістоцитарної системи під впливом сироваткових протеаз.

Елімінація

Кінцевий період напіввиведення аспарагінази становить в середньому 25,8±9,9 год, діапазон від 14,2 до 44,2 год.

Дані доклінічних досліджень з безпеки

У доклінічних дослідженнях токсичності повторних доз і фармакологічної безпеки препарату, які проводилися на щурах, не було виявлено особливої небезпеки для людини, за винятком незначної, але істотної салуретичної дії при застосуванні доз, нижчих за рекомендовані дози для пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом. Крім того, значення рН сечі і відносна маса нирок були збільшені при експозиціях, які істотно перевищували максимальні експозиції для людини, що вказує на малу значущість для клінічного застосування.

Опубліковані дані досліджень аспарагінази свідчать про незначний мутагенний, канцерогенний і кластогенний потенціал аспарагінази.

У деяких видів тварин, включаючи мишей, щурів і/або кролів, застосування аспарагінази спричиняло збільшення кількості випадків вад розвитку (в тому числі центральної нервової системи, серця і м'язової системи) і загибелі плода при застосуванні доз, які подібні або перевищували дози, рекомендовані для клінічного застосування (ОД/м²).

Клінічні характеристики.

Показання.

У комбінованій антинеопластичній терапії для лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) у дітей від народження до 18 років та у дорослих.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини, до будь-якого природного (непегільованого) препарату аспарагінази *E. coli* або до будь-якої допоміжної речовини.

- Панкреатит.
- Тяжкі порушення функції печінки (рівень білірубину > 3 разів вищий від верхньої межі норми; рівень трансаміназ > 10 разів вищий від верхньої межі норми).
- Коагулопатія (наприклад гемофілія) в анамнезі.
- Панкреатит, тяжкі кровотечі або тяжкий тромбоз після лікування аспарагіназою в анамнезі.

Особливі заходи безпеки.

Для розчинення порошку: за допомогою шприца 3,7 мл води для ін'єкцій обережно вводять у флакон по внутрішній стінці (не впорскують безпосередньо на або в порошок). Розчинення вмісту флакона досягається за рахунок повільного обертання (щоб уникнути утворення піни через струшування). Відновлений розчин може проявляти незначну опалесценцію.

Далі розраховану кількість аспарагінази розчиняють у 50–250 мл 0,9% розчину натрію хлориду для інфузій.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Загальна інформація.

Аспарагіназа може підвищувати токсичність інших лікарських засобів внаслідок її впливу на функцію печінки, наприклад підвищувати гепатотоксичність потенційно гепатотоксичних лікарських засобів, підвищувати токсичність лікарських засобів, які метаболізуються в печінці або зв'язуються з білками плазми, змінювати фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських засобів, які зв'язуються з білками плазми крові. Тому слід дотримуватись обережності пацієнтам, які отримують інші лікарські засоби, що метаболізуються в печінці. Отже при сумісному застосуванні аспарагінази з потенційно гепатотоксичними лікарськими засобами слід контролювати печінкові параметри.

Мієлосупресивні лікарські засоби

Під час терапії, яка включає аспарагіназу, може розвинутиися мієлосупресія, яка потенційно впливає на всі три клітинні лінії, а також може виникнути інфекція. Супутнє лікування мієлосупресивними лікарськими засобами і препаратами, які, як відомо, спричиняють інфекції, є основними сприяючими факторами, тому пацієнти повинні ретельно перевіритися на наявність симптомів мієлосупресії і інфекції.

Вінкристин

Токсичність вінкристину може доповнюватися токсичністю аспарагінази, якщо обидва препарати застосовують одночасно. Тому вінкристин слід призначати за 3–24 години до введення аспарагінази для мінімізації токсичності.

Глюкокортикоїди і/або антикоагулянти

Одночасне застосування глюкокортикоїдів і/або антикоагулянтів з аспарагіназою може збільшити ризик зміни коагуляційних властивостей крові. Це може сприяти розвитку кровотечі (антикоагулянти) або тромбозу (глюкокортикоїди). Тому необхідно дотримуватись обережності при сумісному застосуванні антикоагулянтів (наприклад кумарину, гепарину, дипіридамолу, ацетилсаліцилової кислоти або нестероїдних протизапальних засобів) або глюкокортикоїдів з аспарагіназою.

Метотрексат

Пригнічення синтезу білка на фоні вичерпання аспарагіну, індукованого аспарагіназою, свідчить про зменшення цитотоксичної дії метотрексату, який потребує клітинної реплікації для своєї протипухлинної активності. Цей антагонізм спостерігається, коли аспарагіназу вводять до або одночасно з метотрексатом. І навпаки, протипухлинні ефекти метотрексату посилюються, коли аспарагіназу вводять через 24 години після застосування метотрексату. Ця схема лікування сприяє зменшенню шлунково-кишкових і гематологічних ефектів метотрексату.

Цитарабін

Дані лабораторних досліджень *in vitro* і *in vivo* показують, що ефективність високих доз цитарабіну знижується при попередньому введенні аспарагінази. Однак, у разі введення аспарагінази після цитарабіну спостерігався синергічний ефект. Цей ефект був найбільш помітним при інтервалі близько 120 годин.

Щеплення

Супутня вакцинація живими вакцинами збільшує ризик розвитку серйозної інфекції. Тому імунізацію живими вакцинами потрібно проводити не раніше ніж через 3 місяці після завершення курсу протипухлинної терапії.

Особливості застосування.

Під час лікування аспарагіназою у пацієнтів усіх вікових груп можуть виникнути такі загрозові для життя стани:

- гострий панкреатит;
- гепатотоксичність;
- анафілаксія;
- порушення згортання крові, включаючи симптоматичний тромбоз, пов'язаний із використанням центрального венозного катетера;
- гіперглікемічні стани.

До початку терапії слід визначити рівень білірубіну, печінкових трансаміназ та параметри згортання крові (зокрема частковий тромбопластиновий час [ЧТЧ], протромбіновий час [ПЧ], антитромбін III та фібриноген).

Після введення будь-якого препарату аспарагінази рекомендується ретельний контроль рівнів білірубіну, печінкових трансаміназ, глюкози в сечі/крові, параметрів згортання крові (зокрема ЧТЧ, ПЧ, антитромбіну III, фібриногену і D-димеру), амілази, ліпази, тригліцеридів і холестерину.

Гострий панкреатит

У разі розвитку гострого панкреатиту лікування аспарагіназою слід припинити. Гострий панкреатит спостерігався менш ніж у 10% пацієнтів. Відзначалися поодинокі випадки розвитку геморагічного або некротичного панкреатиту. Були окремі повідомлення про летальні наслідки. Клінічні симптоми включали біль у животі, нудоту, блювання та анорексію. Сироваткові рівні амілази і ліпази, як правило, підвищуються, хоча у деяких пацієнтів вони можуть бути нормальними у зв'язку з порушенням синтезу білка. У хворих з тяжкою гіпертригліцеридемією ризик розвитку гострого панкреатиту збільшується. Такі пацієнти не повинні продовжувати лікування аспарагіназою.

Гепатотоксичність

Рідко повідомлялося про тяжкі порушення функції печінки, включаючи холестази, жовтяницю, некроз печінки та печінкову недостатність з летальним кінцем. До і під час лікування аспарагіназою слід уважно стежити за показниками функції печінки.

Лікування аспарагіназою слід припинити у разі розвитку тяжкої печінкової недостатності (рівень білірубіну > 3 разів вищий від верхньої межі норми; рівень трансаміназ > 10 разів вищий від верхньої межі норми), тяжкої гіпертригліцеридемії, гіперглікемії або порушення згортання крові (наприклад тромбозу венозного синуса, тяжкої кровотечі).

Алергічні та анафілактичні реакції

Через ризик розвитку тяжких анафілактичних реакцій аспарагіназу не слід вводити внутрішньовенно болюсно. Попередньо можна зробити внутрішньошкірну пробу або невелику тест-дозу внутрішньовенно. Однак обидві процедури не дають змоги точно прогнозувати, у яких пацієнтів розвинуться алергічні реакції.

У разі розвитку алергічних реакцій введення аспарагінази слід негайно припинити і призначити відповідне лікування, яке може включати антигістамінні препарати та кортикостероїди.

Порушення згортання крові

Внаслідок пригнічення синтезу білка (зменшення синтезу факторів II, V, VII, VIII і IX, білків C і S, антитромбіну III [АТ III]), спричиненого аспарагіназою, можуть розвиватися порушення згортання крові у вигляді тромбозу, дисемінованого внутрішньосудинного згортання або кровотечі.

Ризик тромбозу вважається вищим, ніж ризик кровотечі. Було описано також випадки симптоматичного тромбозу, пов'язаного із використанням центрального венозного катетера. Приблизно половина тромбоутворень локалізується в судинах головного мозку. Можливий тромбоз венозного синуса. Ішемічні інсульти зустрічаються рідко.

Описано також випадки набутого або генетичного зниження рівня фізіологічних інгібіторів коагуляції (протеїну С, протеїну S, антитромбіну), пов'язаного із судинними ускладненнями.

Часта оцінка параметрів коагуляції має важливе значення до і під час лікування аспарагіназою. У разі зниження рівня АТ III слід звернутися за порадою до фахівця.

Гіперглікемічні стани

Аспарагіназа може спричинити гіперглікемію внаслідок зменшення вироблення інсуліну. Крім того, вона може зменшувати секрецію інсуліну із бета-клітин підшлункової залози і погіршувати функцію інсулінових рецепторів. Так званий синдром самообмеження. Проте, в окремих випадках це може призвести до діабетичного кетоацидозу. Супутнє лікування кортикостероїдами сприяє цьому ефекту. Слід регулярно контролювати рівні глюкози в сироватці крові і в сечі і коригувати їх за клінічними показаннями.

Протипухлинні засоби

Внаслідок руйнування пухлинних клітин, індукованого аспарагіназою, може виділятися велика кількість сечової кислоти, що призводить до розвитку гіперурикемії. Сумісне застосування інших протипухлинних засобів сприяє цьому ефекту. Уратній нефропатії можна запобігти шляхом інтенсивної алкалінізації сечі та застосування алопуринолу.

Глюкокортикоїди

Більш високий ризик тромбозу під час індукційної терапії аспарагіназою і преднізолоном спостерігався у дітей з генетичними факторами ризику тромбоутворення (мутація G1691A фактора V, мутація G20210A гена протромбіну, T677T-генотип метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), збільшення рівня ліпопротеїну А, гіпергомоцистеїнемія).

Контрацептиви

Під час лікування аспарагіназою і протягом не менше 3 місяців після припинення прийому препарату слід користуватися ефективними засобами контрацепції. Оскільки не може бути виключена непряма взаємодія між компонентами пероральних контрацептивів і аспарагіназою, пероральні контрацептиви не вважаються достатньо ефективними в таких клінічних ситуаціях.

Пацієнти з філадельфійською хромосомою

Ефективність і безпека застосування Спектріли не були встановлені для пацієнтів з філадельфійською хромосомою.

Рекомендовані контрольні обстеження для пацієнтів всіх вікових груп.

Активність аспарагінази

Щоб уникнути прискореного зниження активності аспарагінази слід контролювати рівні активності аспарагінази в сироватці або плазмі крові. Бажано вимірювати рівні активності аспарагінази через три дні після останнього введення аспарагінази, тобто, як правило, безпосередньо перед введенням наступної дози аспарагінази. Низькі рівні активності аспарагінази часто супроводжуються появою антитіл до аспарагінази. У таких випадках слід розглянути питання про перехід на інший препарат аспарагінази. Перш за все потрібна консультація спеціаліста.

Гіпоальбумінемія

Внаслідок порушення синтезу білка рівень сироваткового білка (особливо альбуміну) у пацієнтів, які отримували аспарагіназу, зазвичай зменшується. Оскільки сироватковий білок є важливим для зв'язування і перенесення деяких активних речовин, рівень білка в сироватці крові необхідно регулярно контролювати.

Гіперамоніємія

У всіх пацієнтів з нез'ясованими неврологічними симптомами або тяжким і тривалим блюванням слід визначати рівні аміаку в плазмі. У разі розвитку гіперамоніємії з тяжкими клінічними симптомами слід розпочати терапевтичні та фармакологічні заходи, які швидко знижують рівень аміаку в плазмі (наприклад обмеження надходження білка і гемодіаліз), індукувати зворотний катаболізм і збільшити виведення залишків азоту та слід проконсультуватися у спеціаліста.

Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії

Рідко під час лікування аспарагіназою може спостерігатися синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії. На магнітно-резонансній томограмі (МРТ) цей синдром характеризується оборотним (від декількох днів до декількох місяців) ураженням/ набряком, переважно в задній ділянці мозку. Симптоми синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії включають істотне підвищення артеріального тиску, судоми, головний біль, зміни психічного стану та гостре порушення зору (в першу чергу коркова сліпота або гомонімна геміанопсія). Досі не з'ясовано, спричинений синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії застосуванням аспарагінази, супутньою терапією чи основним захворюванням. Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії лікується симптоматично, включаючи вжиття заходів для лікування будь-яких судом. Може бути необхідним припинення прийому або зменшення дози імуносупресивних лікарських засобів, які застосовуються одночасно. Слід проконсультуватися у спеціаліста.

Відстежування

У разі застосування лікарського засобу Спектріла рекомендується зафіксувати торгову назву та номер серії лікарського засобу для встановлення зв'язку між станом пацієнта та серією введеного препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у чоловіків і жінок

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби і уникати вагітності під час лікування аспарагіназою. Оскільки непряма взаємодія між компонентами пероральних контрацептивів і аспарагіназою не може бути виключена, пероральні контрацептиви не вважаються достатньо ефективними в таких клінічних ситуаціях.

Інші методи, окрім оральних контрацептивів, можуть бути використаним у жінок репродуктивного віку.

Чоловіки повинні також використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування аспарагіназою. Період часу після лікування аспарагіназою, який є безпечним для вагітності або батьківства, невідомий. Як запобіжний захід рекомендується почекати протягом трьох місяців після завершення лікування. Проте слід також брати до уваги і лікування іншими хіміотерапевтичними засобами.

Вагітність.

Дані щодо застосування аспарагінази вагітним жінкам відсутні. Дослідження репродуктивної функції у тварин при застосуванні аспарагінази не проводилися, але дослідження із застосуванням інших препаратів аспарагінази, проведені на тваринах продемонстрували ембріотоксичну і тератогенну дію. З огляду на результати досліджень, проведених на тваринах, і на механізм дії препарат не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки клінічний стан жінки вимагає лікування аспарагіназою.

Годування груддю.

Невідомо, чи виділяється аспарагіназа в грудне молоко. Через можливість розвитку тяжких побічних реакцій у немовлят грудне вигодовування під час лікування аспарагіназою слід припинити.

Фертильність

Дані про вплив аспарагінази на фертильність людини відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами, зокрема внаслідок потенційної дії на нервову систему і шлунково-кишковий тракт.

Спосіб застосування та дози.

Спектрілу повинні призначати тільки лікарі, що мають досвід застосування протипухлинних засобів. Лікарський засіб слід застосовувати лише в умовах стаціонару, де є відповідне реанімаційне обладнання.

Спектріла зазвичай застосовується у протоколах комбінованої хіміотерапії з іншими протипухлинними засобами.

Дорослі і діти віком від 1 року

Рекомендована доза аспарагінази для внутрішньовенного введення становить 5000 ОД/м² площі поверхні тіла (ППТ) кожного третього дня лікування.

Лікування проводять під контролем активності аспарагінази у сироватці крові, яку вимірюють через три дні після введення. Якщо значення активності аспарагінази не досягають бажаних рівнів, можна перейти на інший лікарський засіб аспарагінази.

Дані про ефективність і безпеку застосування Спектріли у дорослих обмежені. Дані про ефективність і безпеку застосування Спектріли в постіндуктивній фазі лікування дуже обмежені.

Особливі популяції

Ниркова недостатність

Пацієнтам з порушенням функції нирок корекція дози не потрібна.

Печінкова недостатність

Пацієнтам з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Проте лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку

Дані щодо лікування пацієнтів віком понад 65 років обмежені.

Діти від народження до 12 місяців

З огляду на обмежені дані рекомендована доза для дітей раннього віку становить:

- діти віком до 6 місяців: 6700 ОД/м² площі поверхні тіла;
- діти віком від 6 до 12 місяців: 7500 ОД/м² площі поверхні тіла.

Спосіб застосування

Спектрілу вводять тільки шляхом внутрішньовенних інфузій.

Добову дозу Спектріли для одного пацієнта розчиняють до кінцевого об'єму у 50–250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Розведений розчин аспарагінази вводять краплинно протягом 0,5–2 годин.

Аспарагіназу не слід вводити болюсно.

Діти

Дані про безпеку застосування аспарагінази немовлятам віком до 1 року обмежені.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялося.

Лікування: специфічний антидот невідомий. Лікування симптоматичне і підтримуюче.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Основна токсичність аспарагінази є результатом імунологічних реакцій, спричинених впливом на бактеріальний білок. Реакції гіперчутливості включають транзиторне почервоніння шкіри або висипання, кропив'янку, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк та анафілаксію.

Крім того, лікування аспарагіназою може призвести до порушень в системах органів, які проявляються високим рівнем синтезу білка. Зниження синтезу білка може призвести в першу чергу до порушень функції печінки, гострого панкреатиту, зниження секреції інсуліну і гіперглікемії, до зниження секреції факторів згортання крові (зокрема фібриногену і антитромбіну III), що призводить до порушень коагуляції (тромбозу, кровотеч), а також до зниження вироблення ліпопротеїнів, що в свою чергу призводить до гіпертригліцеридемії.

До найбільш серйозних побічних реакцій при застосуванні Спектріли належать тяжкі реакції гіперчутливості, такі як анафілактичний шок (рідко), тромбоемболії (часто), гострий панкреатит (часто) і тяжка гепатотоксичність, наприклад жовтяниця, некроз печінки, печінкова недостатність (рідко).

Найчастіше (дуже часто) спостерігаються такі побічні реакції, як реакції гіперчутливості, гіперглікемія, гіпоальбумінемія, нудота, блювання, діарея, біль у животі, набряки, втома, зміни лабораторних параметрів (наприклад трансаміназ, білірубину, ліпідів крові, параметрів згортання крові).

Оскільки Спектрілу зазвичай застосовують у комбінації з іншими протипухлинними засобами, відмежувати небажані ефекти інших лікарських засобів часто буває важко.

Зведена таблиця побічних реакцій

Інформацію про побічні реакції, перелічені в таблиці 1, було накопичено в результаті клінічних випробувань Спектріли за участю 125 дітей із вперше діагностованим гострим лімфобластним лейкозом, а також у результаті постмаркетингових досліджень застосування інших препаратів аспарагінази *E. coli* у дітям і дорослим.

При оцінці побічних ефектів їх частоту визначають таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($> 1/10000$, $< 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Таблиця 1

Органи та системи	Частота
<i>Інфекції та інвазії</i>	Частота невідома: інфекції.
<i>З боку системи кровотворення та лімфатичної системи</i>	Поширені: дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.
<i>З боку імунної системи</i>	Дуже поширені: реакції гіперчутливості, включаючи почервоніння шкіри, висипання, артеріальна гіпотензія, набряк/ангіоневротичний набряк, кропив'янка, утруднене дихання. Поширені: реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм. Рідко поширені: анафілактичний шок.
<i>З боку ендокринної системи</i>	Поодинокі: вторинний гіпотиреоз, гіпопаратиреоїдизм.
<i>Метаболічні порушення</i>	Дуже поширені: гіперглікемія, гіпоальбумінемія. Поширені: гіпоглікемія, зниження апетиту, втрата маси тіла. Непоширені: гіперурикемія, гіперамоніємія. Рідко поширені: діабетичний кетоацидоз.
<i>Психічні порушення</i>	Поширені: депресія, галюцинації, сплутаність свідомості.
<i>З боку нервової системи</i>	Поширені: неврологічні симптоми, включаючи

	збудження, запаморочення і сонливість. Непоширені: головний біль. Рідко поширені: ішемічний інсульт, синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії, судоми, порушення свідомості, включаючи кому. Поодинокі: тремор.
<i>Судинні порушення</i>	Поширені: тромбоз, зокрема тромбоз кавернозного синуса або тромбоз глибоких вен, кровотеча.
<i>З боку травного тракту</i>	Дуже поширені: діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль. Поширені: гострий панкреатит. Рідко поширені: геморагічний панкреатит, некротизуючий панкреатит, паротит. Поодинокі: псевдокісти підшлункової залози, панкреатит з можливим летальним наслідком.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Рідко поширені: печінкова недостатність з можливим летальним наслідком, некроз клітин печінки, випадки холестази, жовтяниця. Частота невідома: жирова дистрофія печінки.
<i>Загальні розлади</i>	Дуже поширені: набряк, стомленість. Поширені: біль (у спині, у суглобах).
<i>Вплив на результати аналізів</i>	Дуже поширені: підвищення рівнів трансаміназ, білірубину, лужної фосфатази, холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнази, сечовини, аміаку, лактатдегідрогенази (ЛДГ) в крові. Зниження рівнів антитромбіну III, фібриногену, холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), загального білка в крові. Поширені: підвищення рівнів амілази, ліпази, відхилення від норми показників електроенцефалограми (ЕЕГ) (зниження активності альфа-хвиль, підвищення активності зета- і дельта-хвиль).

Опис окремих побічних реакцій

З боку імунної системи

Спектріла може індукувати антитіла різних класів імуноглобулінів (IgG, IgM, IgE). Ці антитіла можуть викликати клінічні алергічні реакції, інактивувати ферментативну активність або прискорювати виведення аспарагінази.

Алергічні реакції можуть проявлятися у вигляді гіперемії, висипань, болю (біль у суглобах, у спині, абдомінальний біль), артеріальної гіпотензії, набряку/ангіоневротичного набряку, кропив'янки, диспное, бронхоспазму, анафілактичного шоку.

Імовірність виникнення алергічних реакцій зростає зі збільшенням кількості введених доз; проте в дуже рідкісних випадках реакції можуть з'являтися при введенні першої дози аспарагінази. Найбільше реакцій гіперчутливості до аспарагінази спостерігається під час подальших фаз лікування (реіндукційна терапія, уповільнена інтенсифікація).

У клінічних випробуваннях за участю дітей із вперше діагностованим гострим лімфобластним лейкозом (дослідження MC-ASP.5/ALL) спостерігалася наступна частота алергічних реакцій (таблиця 2).

Таблиця 2.

Група лікування	Спектріла	Референтний препарат – аспарагіназа
Кількість пацієнтів	97	101
Алергічні реакції, які виникли протягом 12 год після інфузії аспарагінази під час індукційної терапії	2 (2.1%)	5 (5.0%)
Будь-яка алергічна реакція*, що виникла протягом 24 год після інфузії аспарагінази під час індукційної терапії	16 (16%)	24 (24%)

*Включаючи всі алергічні реакції, які виникли протягом 12 год після інфузії аспарагінази і всі побічні реакції, які виникли протягом 24 годин після інфузії, згідно з Критеріями оцінки ступеня тяжкості найчастіших побічних реакцій, а саме: непритомність (втрата свідомості), гіпотензія, висипання, почервоніння, свербіж, задишка, реакції в місці ін'єкції або обструкція дихальних шляхів.

Під час лікування Спектрілою в жодного із 12 немовлят віком до 1 року не спостерігалось ніяких алергічних реакцій (дослідження MC-ASP.6 / INF).

У разі виникнення алергічних симптомів введення Спектріли слід негайно припинити.

Імуногенність

У дослідженні імуногенності за участю дітей/підлітків віком 1–18 років з вперше діагностованим гострим лімфобластним лейкозом (дослідження MC-ASP.5 /ALL) на 33-й день індукційної терапії у 10 пацієнтів із групи застосування Спектріли (10,3%) і 9 із контрольної групи (8,9%) визначалися антитіла до аспарагінази практично одночасно.

В однакової частки пацієнтів в обох групах виробилися антитіла до аспарагінази до початку постіндукційної терапії (Спектріла–54,6% порівняно з референтним препаратом *E. Coli* аспарагінази–52,5%). Більшість антитіл до аспарагінази вироблялися в часовий проміжок між останньою інфузією аспарагінази на 33-й день і початком постіндукційної терапії на 79-й день.

В жодного із 12 немовлят віком до 1 року не було виявлено антитіл до аспарагінази під час лікування Спектрілою (дослідження MC-ASP.6 / INF).

Гіпотиреоз

Були повідомлення про транзиторний вторинний гіпотиреоз, ймовірно викликаний зменшенням в сироватці крові тироксинв'язуючого глобуліну внаслідок пригнічення синтезу білка, спричиненого аспарагіназою.

Гіпоальбумінемія

У пацієнтів, які лікуються аспарагіназою, рівень сироваткового білка (особливо альбуміну) зазвичай зменшується внаслідок порушення синтезу білка. Через гіпоальбумінемію може розвинутися набряк.

Дисліпідемія

Дуже часто у пацієнтів, які лікуються аспарагіназою, спостерігається зміна рівня ліпідів у крові від легкого до помірного ступеня тяжкості (наприклад підвищення або зниження рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, підвищення рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), збільшення активності ліпопротеїнази), що в більшості випадків не проявляється клінічними симптомами. Цим змінам може сприяти одночасне застосування глюкокортикоїдів. Проте в окремих випадках тяжка гіпертригліцеридемія (рівень тригліцеридів >1000 мг/дл) підвищувала ризик розвитку гострого панкреатиту. Гіперліпідемію, спричинену аспарагіназою, слід лікувати залежно від її тяжкості і клінічних симптомів.

Гіперамоніемія

Нечасто надходили повідомлення про розвиток гіперамоніемії у пацієнтів, які отримували аспарагіназу, особливо якщо пацієнти страждали на печінкову недостатність. У дуже

рідкісних випадках, тяжка гіперамоніємія може спричинити неврологічні розлади, такі як судоми і кома.

Гіперглікемія і гіпоглікемія

Дуже часто під час лікування аспарагіназою спостерігаються зміни функції підшлункової залози, які проявляються переважно у вигляді гіперглікемії. Ці реакції, як правило, мінущі. У рідкісних випадках повідомлялося про діабетичний кетоацидоз.

Гіпоглікемія зазвичай розвивалася без клінічних симптомів у пацієнтів, які отримували аспарагіназу. Механізм, що призводить до цієї реакції, невідомий.

З боку нервової системи

Побічні реакції з боку центральної нервової системи, що спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися аспарагіназою, включали зміни показників ЕЕГ, судоми, запаморочення, сонливість, кому та головний біль.

Причини цих розладів з боку нервової системи залишаються нез'ясованими. Гіперамоніємія і тромбоз венозного синуса можуть бути виключені.

В окремих випадках під час терапії аспарагіназою спостерігався синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії.

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто у пацієнтів, які лікувалися аспарагіназою, спостерігалися нудота/блювання, але зазвичай легкого ступеня тяжкості. Також повідомлялося про випадки анорексії, втрату апетиту, біль в животі, діарею і втрату маси тіла.

Гострий панкреатит розвивався в менш ніж 10% пацієнтів. У рідкісних випадках спостерігався геморагічний або некротизуючий панкреатит. Були поодинокі повідомлення про летальні наслідки. Згадувалося про декілька випадків паротиту, спровокованого аспарагіназою.

Діти

Дані про безпеку застосування Спектріли немовлятам віком < 1 року обмежені.

Дорослі та інші особливі популяції

У кількісному співвідношенні у дорослих і дітей спостерігаються одні і ті ж самі побічні реакції, спричинені аспарагіназою; проте деякі з цих побічних реакцій (наприклад тромбоемболії) спостерігаються з більш високою частотою у дорослих пацієнтів порівняно з дітьми. Через більш вищу частоту супутніх захворювань, таких як печінкова і/або ниркова недостатність, пацієнти > 55 років, як правило, переносять лікування аспарагіназою гірше, ніж діти.

Звіти про підозрювані побічні реакції.

Звіти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають дуже важливе значення. Вони дають змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. У разі виникнення будь-яких лікарських реакцій слід повідомити працівників охорони здоров'я.

Термін придатності. 4 роки.

Відновлений і розведений розчин

Хімічні та фізичні властивості розчину зберігаються протягом 2 днів при температурі 2 °С - 8 °С. З мікробіологічної точки зору розчин слід використовувати одразу. Якщо розчин не використовується одразу, то споживач відповідає за тривалість і умови зберігання до застосування не більше 24 годин при 2 - 8 °С, якщо тільки розведення не виконували у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику (2 °С - 8 °С).

Зберігати в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 10 000 ОД аспарагінази у флаконах із безбарвного скла, закритих бутылкаучуковими пробками та алюмінієво-пластиковими ковпачками фліп-офф; по 1 або 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мБХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

Дата останнього перегляду.

16.06.2021