PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Spectrila 10 000 U prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 10 000 jedinica asparaginaze*.
Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 2500 jedinica asparaginaze.

Jedna jedinica (U) definirana je kao količina enzima potrebna da se oslobodi jedan µmol amonijaka u minuti pri pH 7,3 na 37 °C.

* Proizvedeno u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Spectrila je indicirana kao komponenta antineoplastične kombinirane terapije za liječenje akutne limfoblastične leukemije (ALL) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 18. godine te u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Spectrilu smiju propisivati i primjenjivati samo liječnici i zdravstveno osoblje s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova. Smije se davati samo u bolničkom okruženju gdje je na raspolaganju odgovarajuća oprema za oživljavanje.

Doziranje

Spectrila se obično primjenjuje kao dio kemoterapijskih protokola kombiniranih s drugim antineoplastičnim lijekovima (vidjeti također dio 4.5).

Odrasli i djeca starija od 1 godine
Preporučena intravenska doza asparaginaze iznosi 5000 jedinica po četvornom metru (U/m^2) tjelesne površine (BSA), a daje se svaki treći dan.

Liječenje se može pratiti na temelju najniže aktivnosti asparaginaze u serumu izmjerene tri dana nakon primjene Spectrile. Ako vrijednosti asparaginaze ne uspiju doseći ciljane razine, može se razmotriti prijelaz na neki drugi pripravak asparaginaze (vidjeti dio 4.4).

Djeca u dobi od 0 do 12 mjeseci
Na temelju ograničenih podataka, za dojenčad se preporučuje sljedeća doza:
- dojenčad mlađa od 6 mjeseci: 6700 U/m^2 tjelesne površine
- od 6 do 12 mjeseci: 7500 U/m^2 tjelesne površine

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti Spectrile u odraslih su ograničeni.

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti Spectrile u postindukcijskim fazama liječenja vrlo su ograničeni.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, Spectrila se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe
Podaci o liječenju bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni.

Način primjene

Spectrila je namijenjena za primjenu samo intravenskom infuzijom.

Dnevnu količinu Spectrile potrebnu bolesniku može se razrijediti do konačnog volumena u 50 do 250 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju. Infuzija razrijeđene otopine asparaginaze može se davati u trajanju od 0,5 do 2 sata.

Asparaginaza se ne smije davati kao bolusna doza.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji nativni (nepegilirani) pripravak asparaginaze dobiven iz *E. coli* ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- pankreatitis
- teško oštećenje funkcije jetre (bilirubin > 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]; transaminaze > 10 puta iznad GGN-a)
- prethodno postojeća poznata koagulopatija (npr. hemofilija)
- pankreatitis, ozbiljno krvarenje ili ozbiljna tromboza u anamnezi uz prijašnju terapiju asparaginazom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće informacije i praćenje

Tijekom liječenja asparaginazom u svim se dobnim skupinama bolesnika mogu pojaviti ove situacije koje ugrožavaju život:
- akutni pankreatitis
- hepatotoksičnost,
- anafilaksija
- poremećaji koagulacije uključujući simptomatsku trombozu povezanu s upotrebom centralnih venskih katetera
- hiperglikemijska stanja.

Prije započinjanja terapije potrebno je odrediti vrijednosti bilirubina, jetrenih transaminaza i parametre koagulacije (npr. parcijalno tromboplastinsko vrijeme [PTV], protrombinsko vrijeme [PV], antitrombin III i fibrinogen).
Nakon primjene bilo kojeg pripravka asparaginaze preporučuje se pomno praćenje bilirubina, jetrenih transaminaza, glukoze u krvi/mokraći, parametara koagulacije (npr. PTV, PV, antitrombin III, fibrinogen i D-dimer), amilaze, lipaze, triglicerida i kolesterola.

Akutni pankreatitis

Liječenje asparaginazom treba prekinuti u bolesnika koji su razvili akutni pankreatitis. Akutni pankreatitis razvio se u manje od 10% bolesnika. U rijetkim slučajevima razvije se hemoragijski ili nekrotizirajući pankreatitis. Postoje izolirane prijave smrtnih ishoda. Klinički simptomi uključuju bol u abdomenu, mučninu, povraćanje i anoreksiju. Serumske amilaza i lipaza obično su povišene, iako u nekih bolesnika te vrijednosti mogu biti normalne zbog narušene sinteze proteina. Bolesnici s teškom hipertrigliceridemijom pod povećanim su rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa.
Ove se bolesnike dalje ne smije liječiti ni jednim pripravkom asparaginaze (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.8).

Hepatotoksičnost

U rijetkim slučajevima opisano je teško oštećenje funkcije jetre, uključujući kolestazu, ikterus, hepatičku nekrozu i zatajenje jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.5). Prije i tijekom liječenja asparaginazom potrebno je pomno pratiti parametre funkcije jetre.
Liječenje asparaginazom treba privremeno prekinuti ako bolesnici razviju teško oštećenje funkcije jetre (bilirubin > 3 puta iznad GGN-a; transaminaze > 10 puta iznad GGN-a), tešku hipertrigliceridemiju, hiperglikemiju ili poremećaj koagulacije (npr. trombozu venskih sinusa, teško krvarenje).

Alergija i anafilaksija

Zbog rizika od teških anafilaktičkih reakcija, asparaginazu se ne smije primjenjivati kao intravensku bolus injekciju.
Prethodno se može provesti intrakutani test ili dati mala intravenska probna doza. Oba postupka, međutim, ne omogućuju točno predviđanje koji bolesnik će razviti alergijsku reakciju.
Ako se pojave simptomi alergije, primjenu asparaginaze treba odmah prekinuti i uvesti odgovarajuće liječenje, što može uključiti antihistaminike i kortikosteroide.

Poremećaji koagulacije

Zbog inhibicije sinteze proteina (smanjena sinteza faktora II, V, VII, VIII i IX, proteina C i S, antitrombina III [AT III]) prouzročene asparaginazom, mogu se pojaviti poremećaji koagulacije koji se mogu očitovati ili kao tromboza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) ili krvarenje. Čini se da je rizik od tromboze veći od rizika od krvarenja. Opisane su također simptomatske tromboze povezane s upotrebom centralnih venskih katetera.
Otprilike polovica trombotskih događaja lokalizirana je u krvnim žilama mozga. Može se razviti tromboza venskog sinusa. Ishemijski moždani udari događaju se rijetko.
Povezano s vaskularnim komplikacijama, opisani su i stečeni ili genetski smanjeni fiziološki inhibitori koagulacije (protein C, protein S, antitrombin).
Prije i tijekom liječenja asparaginazom, važno je učestalo procjenjivati parametre koagulacije. U slučajevima kada je AT III snižen potrebno je zatražiti stručni savjet.

Hiperglikemijska stanja

Asparaginaza može prouzročiti hiperglikemiju kao posljedicu smanjene proizvodnje inzulina. Osim toga, može smanjiti lučenje inzulina iz β-stanica gušterače i narušiti funkciju receptora za inzulin. Sindrom je obično samoograničavajući. Međutim, u rijetkim slučajevima može rezultirati

dijabetičkom ketoacidozom. Istovremeno liječenje kortikosteroidima pridonosi tom učinku. Potrebno je redovito pratiti razine glukoze u serumu i mokraći i to zbrinjavati kako je klinički indicirano.

Antineoplastični lijekovi

Uništenje tumorskih stanica potaknuto asparaginazom može osloboditi velike količine uratne (mokraćne) kiseline, što dovodi do hiperuricemije. Tom učinku pridonosi istovremena primjena drugih antineoplastičnih lijekova. Agresivna alkalinizacija urina i primjena alopurinola mogu spriječiti uričnu nefropatiju.

Glukokortikoidi

Veći rizik od razvoja tromboze za vrijeme indukcijskog liječenja asparaginazom i prednizonom zabilježen je u djece s genetskim protrombotskim čimbenikom rizika (mutacije faktora V G1691A, varijacija gena za protrombin G20210A, metilentetrahidrofolat reduktaza [MTHFR] genotip T677T, povećani lipoprotein A, hiperhomocisteinemija).

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite kontracepcijske mjere tijekom liječenja asparaginazom i 7 mjeseci nakon završetka liječenja. Budući da se neizravna interakcija između sastojaka oralne kontracepcije i asparaginaze ne može isključiti, oralna kontracepcija ne smatra se dovoljno pouzdanom u takvoj kliničkoj situaciji (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici pozitivni na Philadelphia kromosom

Djelotvornost i sigurnost primjene Spectrile nije ustanovljena u bolesnika pozitivnih na Philadelphia kromosom.

Preporučene kontrolne pretrage za bolesnike svih dobnih skupina

Aktivnost asparaginaze
Mjerenje razine aktivnosti asparaginaze u serumu ili plazmi može se provesti kako bi se isključilo ubrzano smanjenje aktivnosti asparaginaze. Poželjno je razine aktivnosti mjeriti tri dana nakon zadnje primjene asparaginaze, tj. obično neposredno prije davanja sljedeće doze asparaginaze. Niske razine aktivnosti asparaginaze često su popraćene pojavom protutijela protiv asparaginaze. U tim slučajevima potrebno je razmisliti o prijelazu na neki drugi pripravak asparaginaze. Prije toga treba zatražiti stručni savjet.

Hipoalbuminemija
Kao posljedica narušene sinteze proteina, u bolesnika liječenih asparaginazom vrlo često dolazi do smanjenja razine proteina u serumu (osobito albumina). Budući da je serumski protein važan za funkciju vezanja i prijenosa nekih djelatnih tvari, potrebno je redovito praćenje razine proteina u serumu.

Hiperamonemija
U svih bolesnika s neobjašnjivim neurološkim simptomima ili teškim i produljenim povraćanjem potrebno je odrediti razine amonijaka u plazmi. U slučaju hiperamonemije s teškim kliničkim simptomima, potrebno je započeti s terapijskim i farmakološkim mjerama koje brzo snižavaju razine amonijaka u plazmi (npr. ograničeni unos proteina i hemodijaliza), reverzibilno utječu na katabolička stanja i povećavaju uklanjanje otpadnih dušikovih spojeva te zatražiti stručni savjet.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije
Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) može se u rijetkim slučajevima pojaviti tijekom liječenja bilo kojom asparaginazom (vidjeti dio 4.8). Taj sindrom očituje se na snimkama magnetske rezonancije (MRI) reverzibilnim (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) lezijama/edemom, prvenstveno u posteriornoj regiji mozga. Simptomi RPLS-a u osnovi uključuju

povišeni krvni tlak, napadaje, glavobolje, promjene mentalnog statusa i akutno oštećenje vida (prvenstveno kortikalna sljepoća ili homonimna hemianopsija). Nije jasno je li RPLS prouzročen asparaginazom, istovremenim liječenjem ili osnovnom bolešću.
RPLS se liječi simptomatski, uključujući mjere za liječenje bilo kakvih napadaja. Može biti potreban prekid ili smanjenje doze istodobno primjenjivanih imunosupresivnih lijekova. Potrebno je zatražiti stručni savjet.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Općenito

Asparaginaza može povećati toksičnost drugih lijekova svojim učinkom na funkciju jetre, npr. povećanu hepatotoksičnost primjenom potencijalno hepatotoksičnih lijekova, povećanu toksičnost lijekova koji se metaboliziraju u jetri ili se vežu na proteine plazme te promijenjenu farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova vezanih na proteine u plazmi. Stoga je potreban oprez u bolesnika koji primaju druge lijekove koji se metaboliziraju putem jetre.
Parametre funkcije jetre treba pratiti kada se potencijalno hepatotoksični lijekovi primjenjuju istovremeno s asparaginazom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Mijelosupresivni lijekovi

Tijekom liječenja režimima koji uključuju asparaginazu mogu se pojaviti mijelosupresija, koja potencijalno utječe na sve tri mijeloidne stanične linije (eritrocite, leukocite, trombocite), i infekcije. Istovremeno liječenje mijelosupresivnim lijekovima i onima za koje je poznato da uzrokuju infekcije veliki su dodatni čimbenici pa je bolesnike potrebno pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma mijelosupresije i infekcije (vidjeti dio 4.8).

Vinkristin

Toksičnost vinkristina može biti aditivna toksičnosti asparaginaze ako se oba lijeka primjenjuju istovremeno. Stoga vinkristin treba dati od 3 do 24 sata prije primjene asparaginaze, kako bi se smanjila toksičnost.

Glukokortikoidi i/ili antikoagulansi

Istovremena primjena glukokortikoida i/ili antikoagulansa s asparaginazom može povećati rizik od promjene u parametrima koagulacije (vidjeti dio 4.4).
To može povećati sklonost krvarenju (antikoagulansi) ili trombozi (glukokortikoidi). Stoga je potreban oprez kada se antikoagulansi (npr. kumarin, heparin, dipiridamol, acetilsalicilatna kiselina ili nesterodini protuupalni lijekovi) ili glukokortikoidi daju u isto vrijeme.

Metotreksat (MTX)

Pokazalo se da inhibicija sinteze proteina uslijed deplecije asparagina izazvane asparaginazom oslabljuje citotoksični učinak metotreksata koji za svoje antineoplastično djelovanje zahtijeva umnožavanje stanica. Taj antagonizam se opaža ako se asparaginaza primjenjuje prije ili istovremeno s metotreksatom. Nasuprot tomu, protutumorski učinci metotreksata povećavaju se kada se asparaginaza primjenjuje 24 sata nakon terapije metotreksatom. Pokazalo se da taj režim smanjuje gastrointestinalne i hematološke učinke metotreksata.

Citarabin

Laboratorijski *in vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da se djelotvornost visokih doza citarabina smanjuje s prethodnom primjenom asparaginaze. Međutim, kada se asparaginaza daje poslije citarabina, opažen je sinergistički učinak. Taj je učinak bio najizraženiji uz interval liječenja od otprilike 120 sati.

Cijepljenje

Istovremeno cijepljenje živim cjepivima povećava rizik od ozbiljne infekcije. Stoga se imunizaciju živim cjepivima smije provoditi nakon najmanje 3 mjeseca od završenog ciklusa terapije protiv leukemije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju i izbjeći trudnoću dok se liječe kemoterapijom koja sadrži asparaginazu i 7 mjeseci nakon završetka liječenja. Budući da se neizravna interakcija između sastojaka oralne kontracepcije i asparaginaze ne može isključiti, oralni kontraceptivi ne smatraju se dovoljno pouzdanima u takvoj kliničkoj situaciji. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati metodu kontracepcije koja nije oralna (vidjeti dio 4.4).
Muškarci moraju primjenjivati djelotvorne mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete dok primaju asparaginazu i 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni asparaginaze u trudnica. Nisu provedena ispitivanja učinka asparaginaze na reprodukciju u životinja, ali ispitivanja s pripravcima asparaginaze u miševa, štakora, pilića i kunića pokazala su embriotoksične i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i prema mehanizmu djelovanja, Spectrila se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje asparaginazom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se asparaginaza u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava koje se mogu pojaviti u dojenčadi, primjenu Spectrile treba prekinuti u razdoblju dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku asparaginaze na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Spectrila umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, osobito preko mogućih učinaka na živčani i gastrointestinalni sustav (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Primarna toksičnost asparaginaze rezultat je imunoloških reakcija prouzročenih izloženošću proteinu bakterije. Reakcije preosjetljivosti kreću se u rasponu od prolaznih navala vrućina ili osipa i urtikarije do bronhospazma, angioedema i anafilaksije.

Osim toga, liječenje asparaginazom može rezultirati smetnjama u organskim sustavima koji pokazuju visoku razinu sinteze proteina. Smanjena sinteza proteina može pretežno dovesti do oštećenja funkcije jetre, akutnog pankreatitisa, smanjene proizvodnje inzulina s hiperglikemijom, smanjene proizvodnje faktora koagulacije (osobito fibrinogena i antitrombina III) što dovodi do poremećaja koagulacije (tromboze, krvarenja) te do smanjene proizvodnje lipoproteina što rezultira hipertrigliceridemijom.

Najozbiljnije nuspojave primjene Spectrile uključuju teške reakcije preosjetljivosti, kao što su anafilaktički šok (rijetko), tromboembolijski događaji (često), akutni pankreatitis (često) i teška hepatotoksičnost, npr. žutica, hepatička nekroza, zatajenje jetre (rijetko).

Najčešće (vrlo često) opažene nuspojave Spectrile uključuju reakcije preosjetljivosti, hiperglikemiju, hipoalbuminemiju, mučninu, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, edem, umor i promjenu laboratorijskih parametara (npr. transaminaza, bilirubina, lipida u krvi, parametara koagulacije). Budući da se Spectrila obično koristi u kombiniranoj terapiji s drugim antineoplastičnim lijekovima, često je teško odrediti granicu neželjenih učinaka drugih lijekova.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene u tablici 1, prikupljene su u kliničkim ispitivanjima Spectrile u 125 djece s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom te iz iskustva u djece i odraslih s drugim pripravcima asparaginaze dobivene iz *E. coli* poslije njihova stavljanja na tržište. Nuspojave su razvrstane po naslovima prema učestalosti, s tim da su najčešće nuspojave navedene prve. Unutar svake skupine nuspojave su navedene slijedom od veće prema manjoj ozbiljnosti.

Učestalosti prikazane u ovoj tablici definirane su prema sljedećem pravilu:
vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost i nuspojave**
Infekcije i infestacije	**Nepoznato** infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	**Često** diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), anemija, leukopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	**Vrlo često** preosjetljivost uključujući navale vrućine, osip, hipotenziju, edem/angioedem, urtikariju, dispneju **Često** preosjetljivost uključujući bronhospazam **Rijetko** anafilaktički šok
Endokrini poremećaji	**Vrlo rijetko** sekundarna hipotireoza, hipoparatireoidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	**Vrlo često** hiperglikemija, hipoalbuminemija **Često** hipoglikemija, smanjeni apetit, gubitak težine **Manje često** hiperuricemija, hiperamonijemija **Rijetko** dijabetička ketoacidoza
Psihijatrijski poremećaji	**Često** depresija, halucinacije, konfuzija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost i nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	**Često** neurološki znakovi i simptomi uključujući agitaciju, omaglicu i somnolenciju **Manje često** glavobolje **Rijetko** ishemijski moždani udar, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), konvulzije, poremećaji svijesti uključujući komu **Vrlo rijetko** tremor
Krvožilni poremećaji	**Često** tromboza, posebice tromboza kavernoznog sinusa ili duboka venska tromboza, hemoragija
Poremećaji probavnog sustava	**Vrlo često** proljev, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu **Često** akutni pankreatitis **Rijetko** hemoragijski pankreatitis, nekrotizirajući pankreatitis, parotitis **Vrlo rijetko** pankreatitis sa smrtnim ishodom, pseudocista pankreasa
Poremećaji jetre i žuči	**Rijetko** zatajenje jetre s mogućim smrtnim ishodom, hepatička nekroza, kolestaza, žutica **Nepoznato** hepatička steatoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	**Vrlo često** edem, umor **Često** bol (bol u leđima, u zglobovima)
Pretrage	**Vrlo često** povećanje transaminaza, bilirubina u krvi, alkalne fosfataze u krvi, kolesterola u krvi, triglicerida u krvi, lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL), aktivnosti lipoproteinske lipaze, ureje u krvi, amonijaka, laktat dehidrogenaze u krvi (LDH), smanjenje antitrombina III, fibrinogena u krvi, kolesterola u krvi, lipoproteina niske gustoće (LDL), ukupnih proteina **Često** povećanje amilaze, lipaze, nepravilnosti elektroencefalograma (EEG) (smanjena aktivnost alfa valova, povećana aktivnost theta i delta valova)

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava
Spectrila može potaknuti stvaranje protutijela različitih razreda imunoglobulina (IgG, IgM, IgE). Ta protutijela mogu izazvati kliničke alergijske reakcije, deaktivirati enzimatsku aktivnost ili ubrzati eliminaciju asparaginaze.
Alergijske reakcije mogu se manifestirati kao navale vrućine, osip, bol (bol u zglobovima, bol u leđima i bol u abdomenu), hipotenzija, edem/angioedem, urtikarija, dispneja, bronhospazam pa sve do anafilaktičkog šoka.
Vjerojatnost pojave alergijskih reakcija raste s brojem primijenjenih doza; međutim, u vrlo rijetkim slučajevima reakcije se mogu pojaviti već nakon prve doze asparaginaze. Većina reakcija preosjetljivosti na asparaginazu opažene su tijekom kasnijih faza liječenja (reindukcijsko liječenje, odgođena intenzifikacija).

U kliničkom ispitivanju u djece s novodijagnosticiranim ALL-om (ispitivanje MC-ASP.5/ALL), opažene su sljedeće učestalosti alergijskih događaja (tablica 2).

Tablica 2: Učestalost bolesnika s alergijskim reakcijama (ispitivanje MC-ASP.5/ALL; skupina za sigurnosnu analizu)

Terapijska skupina	**Spectrila**	**Referentna asparaginaza**
Broj bolesnika	97	101
Alergijske reakcije unutar 12 sati od infuzije asparaginaze tijekom indukcijskog liječenja	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Bilo koji alergijski događaj* unutar 24 sata od infuzije asparaginaze tijekom indukcijskog liječenja	16 (16%)	24 (24%)
**Uključujući sve alergijske reakcije koje se pojave unutar 12 sati od infuzije asparaginaze i sve štetne događaje s pojavom sinkope (nesvjestice), hipotenzije, osipa, navale vrućine, pruritusa, dispneje, reakcije na mjestu primjene infuzije i opstrukcije dišnih puteva prema zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave (CTCAE), unutar 24 sata od infuzije asparaginaze.*		

Tijekom liječenja Spectrilom, od 12 dojenčadi mlađe od 1 godine ni u jednog nisu opažene alergijske reakcije (ispitivanje MC-ASP.6/INF).
U slučaju pojave simptoma alergije, primjenu Spectrile treba odmah obustaviti (vidjeti dio 4.4).

Imunogeničnost
U ispitivanju provedenom na djeci/adolescentima u dobi od 1 do 18 godina s *de novo* ALL (ispitivanje MC-ASP.5/ALL), do 33. dana indukcijskog liječenja ustanovljeno je da je 10 bolesnika u skupini koja je primala Spectrilu (10,3%), a 9 u referentnoj skupini (8,9%) bilo pozitivno na protutijela protiv asparaginaze u najmanje jednoj vremenskoj točki.
U obje skupine sličan udio bolesnika razvio je protutijela protiv asparaginaze prije početka faze postindukcijskog liječenja (54,6% u skupini koja je primala Spectrilu naspram 52,5% u skupini koja je primala referentnu asparaginazu dobivenu iz *E. coli*). Većina protutijela protiv asparaginaze razvila se u razmaku između posljednje infuzije asparaginaze 33. dana i početka postindukcijskog liječenja 79. dana.
Ni u jednog dojenčeta od njih 12 mlađih od 1 godine nisu opažena protutijela protiv asparaginaze tijekom liječenja Spectrilom (ispitivanje MC-ASP.6/INF).

Hipotireoza
Zabilježeni su slučajevi tranzitorne sekundarne hipotireoze vjerojatno prouzročene smanjenjem serumskog globulina koji veže tiroksin, zbog inhibicije sinteze proteina prouzročene asparaginazom.

Hipoalbuminemija
Kao posljedica oštećene sinteze proteina, u bolesnika liječenih asparaginazom vrlo se često smanjuje razina proteina u serumu (osobito albumina) (vidjeti dio 4.4). Kao posljedica hipoalbuminemije može se razviti edem.

Dislipidemija
Blage do umjerene promjene u vrijednostima lipida u krvi (npr. povišeni ili sniženi kolesterol, povišeni trigliceridi, povišena frakcija VLDL-a i snižen LDL, povišena aktivnost lipoproteinske lipaze) vrlo su često opažene u bolesnika liječenih asparaginazom, što se u većini slučajeva pokazalo bez kliničkih simptoma. Istovremena primjena glukokortikoida može biti čimbenik koji tome pridonosi. Međutim, u rijetkim slučajevima zabilježena je teška hipertrigliceridemija (trigliceridi > 1000 mg/dl) što povećava rizik od razvoja akutnog pankreatitisa. Hiperlipidemiju povezanu s primjenom asparaginaze treba liječiti ovisno o njenoj težini i kliničkim simptomima.

Hiperamonijemija
Hiperamonijemija je manje često zabilježena u bolesnika liječenih protokolima koji uključuju asparaginazu, osobito u bolesnika koji dodatno imaju oštećenje funkcije jetre. U vrlo rijetkim slučajevima zabilježena je teška hiperamonijemija, što može potaknuti neurološke poremećaje kao što su napadaji i koma.

Hiperglikemija i hipoglikemija
Promjene endokrine funkcije gušterače opažene su vrlo često tijekom liječenja asparaginazom, a manifestiraju se uglavnom kao hiperglikemija. Ti su događaji obično prolazni.
U rijetkim slučajevima zabilježena je dijabetička ketoacidoza.
Hipoglikemija, većinom bez kliničkih simptoma, često je opažena u bolesnika liječenih asparaginazom. Mehanizam koji dovodi do te reakcije nije poznat.

Poremećaji živčanog sustava
Nuspojave središnjeg živčanog sustava opažene u bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji sadrže asparaginazu, uključuju promjene EEG-a, napadaje, omaglicu, somnolenciju, komu i glavobolju.
Uzroci tih poremećaja živčanog sustava nisu jasni. Hiperamonijemija i tromboza venskog sinusa možda trebaju biti isključeni.
U rijetkim slučajevima, tijekom terapije režimima koji sadrže asparaginazu opažen je RPLS.

Poremećaji probavnog sustava
Mučnina/povraćanje vrlo često su opažene nuspojave u bolesnika liječenih režimima koji uključuju asparaginazu, ali obično su blage. Zabilježene su također anoreksija, gubitak apetita, grčevi u abdomenu, proljev i gubitak težine.
Akutni pankreatitis razvio se u manje od 10% bolesnika. U rijetkim slučajevima razvije se hemoragijski ili nekrotizirajući pankreatitis. Postoje izolirane prijave smrtnih ishoda. U literaturi je zabilježeno nekoliko slučajeva parotitisa izazvanih asparaginazom.

<u>Pedijatrijska populacija</u>

Ograničeni su podaci o primjeni Spectrile u dojenčadi mlađe od 1 godine.

<u>Odrasli i druge posebne populacije</u>

Kvalitativno gledano, nuspojave opažene uz primjenu asparaginaze jednake su i u odraslih i djece; međutim, poznato je da se neki od neželjenih učinaka (npr. tromboembolijski događaji) javljaju većom učestalošću u odraslih bolesnika u usporedbi s pedijatrijskom populacijom.

Zbog veće učestalosti komorbiditeta kao što su oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega, bolesnici stariji od 55 godina obično podnose liječenje asparaginazom lošije nego pedijatrijski bolesnici.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen slučaj predoziranja asparaginazom s kliničkim simptomima. Nema posebnog antidota. Liječenje je simptomatsko i potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi; drugi antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XX02

Mehanizam djelovanja

Asparaginaza hidrolizira asparagin na aspartatnu kiselinu i amonijak. Nasuprot normalnim stanicama, stanice limfoblastičnog tumora imaju vrlo ograničeni kapacitet za sintetiziranje asparagina zbog značajno smanjene ekspresije asparagin sintetaze. Stoga im je potreban asparagin koji difundira iz izvanstanične okoline. Kao rezultat deplecije asparagina u serumu izazvane asparaginazom, poremećena je sinteza proteina u limfoblastičnim tumorskim stanicama, dok većina normalnih stanica ostane pošteđena. Asparaginaza može biti toksična i za normalne stanice koje se brzo dijele i u određenom stupnju ovise o nekom vanjskom izvoru asparagina.
Zbog gradijenta koncentracije asparagina između ekstravaskularnog i intravaskularnog prostora, razine asparagina posljedično su snižene i u ekstravaskularnim prostorima, npr. cerebrospinalnoj tekućini.

Farmakodinamički učinci

U kliničkom ispitivanju provedenom u djece s *de novo* ALL-om (ispitivanje MC-ASP.4/ALL), odmah po završetku infuzije asparaginaze pokazao se pad prosječnih koncentracija asparagina u serumu s koncentracije prije doze od 40 µM na vrijednost ispod donje granice kvantifikacije bioanalitičke metode (< 0,5 µM). Prosječne koncentracije asparagina u serumu ostale su ispod 0,5 µM od trenutka neposredno nakon završetka prve infuzije asparaginaze do najmanje tri dana nakon posljednje infuzije. Kasnije su se razine asparagina u serumu ponovno povećale i vratile na normalne vrijednosti unutar 1 – 3 tjedna.
Osim asparagina, asparaginaza također može cijepati aminokiselinu glutamin na glutamatnu kiselinu i amonijak, ali mnogo manje učinkovito. Klinička ispitivanja s asparaginazom pokazala su da na razine glutamina samo umjereno utječu vrlo velike interindividualne razlike. Neposredno nakon završetka infuzije asparaginaze, serumske razine glutamina smanjile su se za najviše 50% u odnosu na razine prije doze od oko 400 µM, ali su se brzo vratile na normalne vrijednosti unutar nekoliko sati.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja u djece/adolescenata u dobi od 1 do 18 godina s de novo ALL-om
Djelotvornost i sigurnost Spectrile uspoređena je s drugom asparaginazom dobivenom od nativne *E. coli* (referentni lijek) u randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (ispitivanje MC-ASP.5/ALL, na temelju terapijskog protokola ALL-a DCOG ALL10) provedenom u 199 djece/adolescenata u dobi 1 - 18 godina s *de novo* ALL-om. Bolesnici su 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. i 33. dana indukcijskog liječenja primili 5000 U/m² asparaginaze (Spectrilu naspram referentne asparaginaze dobivene iz *E. coli*). Nakon indukcijskog liječenja bolesnici su nastavili s kemoterapijskim protokolima koji su uključivali daljnje liječenje asparaginazama.

Primarni ishod bila je stopa bolesnika s potpunom deplecijom asparagina u serumu (definirano kao serumske razine asparagina ispod donje granice kvantifikacije (< 0,5 µM) u svim vremenskim točkama mjereno od 12. do 33. dana) tijekom indukcijskog liječenja. Cilj ispitivanja bio je pokazati neinferiornost Spectrile u odnosu na referentnu asparaginazu dobivenu iz *E. coli* s obzirom na primarnu mjeru ishoda.

Rezultati ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici 3:

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti (MC-ASP.5/ALL; svi ispitanici)

Terapijska skupina	**Spectrila**	**Referentna asparaginaza**
Broj bolesnika	98	101
Potpuna deplecija asparagina u serumu		
Da	93 (94,9%)	95 (94,1%)
Ne	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Nije procjenjivo	3 (3,1%)	4 (4,0%)
Razlika (95% CI[a]); P vrijednost[b]	0,8% (-6,25%; 8,04%); P = 0,0028	
Potpuna deplecija asparagina u CSF-u		
Da[c]	82 (83,7%)	88 (87,1%)
Ne	1 (1,0%)	6 (5,9%)
Nije procjenjivo	15 (15,3%)	7 (6,9%)
Razlika (95% CI[a])	-3,5% (-13,67%; 6,58%)	
Stopa potpune remisije na kraju indukcijskog liječenja		
Da	90 (91,8%)	97 (96,0%)
Ne	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Nije procjenjivo / nepoznato	6 (6,1%)	2 (2,0%)
Razlika (95% CI[a])	-4,2% (-11,90%; 2,81%)	
MRD status na kraju indukcijskog liječenja		
MRD negativan	29 (29,6%)	32 (31,7%)
MRD pozitivan	63 (64,3%)	60 (59,4%)
Nije procjenjivo / nepoznato	6 (6,1%)	9 (8,9%)
Razlika (95% CI[a])	-2,1% (-14,97%; 10,84%)	

CI = interval pouzdanosti; CSF = cerebrospinalna tekućina; MRD = minimalna rezidualna bolest
[a] *Bezuvjetno točan interval pouzdanosti prema Chanu i Zhangu*
[b] *Bezuvjetno točan test neinferiornosti za binomijalne razlike na temelju ograničenog broja procjena maksimalne vjerojatnosti*
[c] *Smatralo se da je bolesnik postigao odgovor ako su vrijednosti asparagina u CFS-u 33. dana protokola bile ispod donje granice kvantifikacije.*

Tijekom indukcijskog liječenja, nuspojave na lijek tipične za asparaginazu poput povišenih jetrenih enzima/bilirubina (≥ CTCAE III. stupnja: 44,3% naspram 39,6%), hemoragija ili tromboembolija (≥ CTCAE II. stupnja: 2,1% naspram 4,0%) i neurotoksičnost (≥ CTCAE III. stupnja: 4,1% naspram 5,9%) opaženi su u sličnim učestalostima u obje skupine (Spectrila naspram referentni lijek).

Ispitivanje u dojenčadi s de novo ALL-om
U nekontroliranom kliničkom ispitivanju (ispitivanje MC-ASP.6/INF) 12 dojenčadi s *de novo* ALL-om (medijan dobi [raspon] u trenutku prve infuzije: 6 mjeseci [0,5 – 12,2 mjeseca]) bilo je liječeno Spectrilom u okviru protokola INTERFANT-06. Bolesnici su 15., 18., 22., 25., 29. i 33. dana indukcijskog liječenja primili asparaginazu u dozi od 10 000 U/m², prilagođenu dobi bolesnika u trenutku primjene (< 6 mjeseci: 6700 U/m²; 6 – 12 mjeseci: 7500 U/m²; > 12 mjeseci: 10 000 U/m²).

Deplecija asparagina u serumu bila je potpuna u 11 od 12 bolesnika (92%). Svih 12 bolesnika (100%) bilo je u potpunoj remisiji poslije indukcijskog liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri Spectrile određeni su u 7 odraslih bolesnika nakon intravenske infuzije od 5000 U/m².

Apsorpcija

Asparaginaza se ne apsorbira putem gastrointestinalnog sustava, dakle, Spectrila se mora primjenjivati intravenski.

Distribucija

Asparaginaza se distribuira uglavnom unutar intravaskularnog prostora. Srednja vrijednost (standardna devijacija, SD) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) iznosila je 2,47 l (0,45 l). Čini se da asparaginaza ne prolazi krvno-moždanu barijeru u mjerljivim količinama.
Medijan (raspon) maksimalnih koncentracija aktivnosti asparaginaze u serumu iznosio je 2324 U/l (1625 – 4819 U/l). Vršna vrijednost (C_{max}) aktivnosti asparaginaze u serumu bila je dosegnuta s odgodom od otprilike 2 sata nakon završetka infuzije.
Nakon ponavljane primjene asparaginaze u dozi od 5000 U/m² svaki treći dan, najniže razine aktivnosti asparaginaze u serumu bile su u rasponu od 108 do 510 U/l.

Biotransformacija

Metabolizam asparaginaze nije poznat, ali smatra se da se odvija putem degradacije unutar retikulohistiocitnog sustava te putem serumskih proteaza.

Eliminacija

Srednja vrijednost ± SD terminalnog poluvijeka (poluvijek eliminacije) aktivnosti asparaginaze u serumu bila je 25,8 ± 9,9 h s rasponom između 14,2 i 44,2 h.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

U kliničkim ispitivanjima s asparaginazom, najniže aktivnosti asparaginaze u serumu veće od 100 U/l bile su postignute u većine bolesnika što je gotovo uvijek koreliralo s potpunom deplecijom asparagina u serumu i cerebrospinalnoj tekućini. Čak i onaj mali broj bolesnika s najnižim razinama aktivnosti asparaginaze u serumu od 10 do 100 U/l obično je imao potpunu depleciju asparagina u serumu i cerebrospinalnoj tekućini.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri nakon primjene 5000 U/m² Spectrile utvrđeni su u 14 djece/adolescenata (u dobi od 2 do 14 godina) s *de novo* ALL-om (ispitivanje MC-ASP.4/ALL). Rezultati su prikazani u tablici 4.

Tablica 4: Farmakokinetički parametri Spectrile u 14 djece/adolescenata

Parametar	**Medijan (raspon)**
Površina ispod krivulje (AUC_{0-72h})	60 165 (38 627 – 80 764) U*h/l
Maksimalna koncentracija u serumu (C_{max})	3527 (2231 – 4526) U/l
Vrijeme do C_{max}	0 (0 – 2) h
Poluvijek	17,33 (12,54 – 22,91) h
Ukupni klirens	0,053 (0,043 – 0,178) l/h
Volumen distribucije	0,948 (0,691 – 2,770) l

Medijan najnižih aktivnosti asparaginaze u serumu izmjerene su u 81 djeteta/adolescenta s *de novo* ALL-om tijekom indukcijskog liječenja, tri dana poslije infuzije asparaginaze (neposredno prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza) i kretao se u rasponu od 168 do 184 U/l (ispitivanje MC-ASP.5/ALL).

Najniže razine aktivnosti u serumu izmjerene su u 12 djece (u dobi od rođenja do 1 godine) s *de novo* ALL-om (ispitivanje MC-ASP.6/INF). Medijan (raspon) najnižih aktivnosti asparaginaze u serumu iznosio je 18. dana 209 (42 – 330) U/l, 25. dana 130 (6 – 424) U/l i 33. dana 32 (1 – 129) U/l. Niži medijan za razinu aktivnosti 33. dana u usporedbi s prethodna dva mjerenja djelomično je posljedica činjenice da je taj posljednji uzorak seruma uzet 4 dana nakon posljednje infuzije asparaginaze umjesto nakon 3 dana u drugim slučajevima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i sigurnosne farmakologije provedena u štakora, nisu ukazala na poseban rizik za ljude osim neznatnog ali značajnog saluretičkog učinka opaženog kod doza ispod preporučene doze za bolesnike s ALL-om. Nadalje, u štakora su pH vrijednost mokraće i relativna težina bubrega bile povišene pri izloženostima koje su se smatrale dovoljno višim od najviše doze izloženosti za ljude, što ukazuje na malu važnost u kliničkoj primjeni.

Prema dokazima na temelju objavljenih podataka za asparaginazu, mutageni, klastogeni i kancerogeni potencijal asparaginaze je zanemariv.

Asparaginaza je prouzročila povećanu incidenciju malformacija (uključujući one središnjeg živčanog sustava, srca i skeletnog sustava) te fetalnu smrt pri dozama koje su slične ili više od onih klinički predloženih (na temelju U/m²) u nekoliko vrsta uključujući miša, štakora i/ili kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju od 2 dana na temperaturi 2 °C - 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije same primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebalo biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 20 ml izrađena od bezbojnog stakla (tipa I) zatvorena čepom od butilne gume, nepropusnim zatvaračem od aluminija i plastičnim poklopcem na podizanje (*flip-off*), koja sadrži 10 000 jedinica asparaginaze.

Jedno pakiranje sadrži 1 ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Da bi se otopio prašak, 3,7 ml vode za injekciju treba pažljivo ištrcati na unutrašnju stijenku bočice štrcaljkom za injekcije (ne štrcajte izravno na prašak). Otapanje sadržaja postiže se polaganim okretanjem (izbjeći stvaranje mjehurića zbog tresenja). Rekonstituirana otopina može biti blago opalescentna.

Izračunata količina asparaginaze dalje se razrjeđuje u 50 do 250 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuzije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Wacker Biotech GmbH
Hans-Knoell-Str. 3
07745 Jena
Njemačka

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Spectrila 10 000 U prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
asparaginaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 10 000 jedinica asparaginaze.
Nakon pripreme 1 ml otopine sadrži 2500 jedinica asparaginaze.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena nakon daljnjeg razrjeđivanja**.**

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za trajanje od 2 dana na temperaturi 2 °C - 8 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1072/001 (1 bočica)
EU/1/15/1072/002 (5 bočica)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spectrila 10 000 U prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
asparaginaza

SAMO za intravensku primjenu.
Intravenska primjena nakon daljnjeg razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Spectrila 10 000 U prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
asparaginaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Spectrila i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Spectrilu
3. Kako primjenjivati Spectrilu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Spectrilu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Spectrila i za što se koristi

Spectrila sadrži asparaginazu, što je enzim koji utječe na prirodne tvari potrebne za rast stanica raka. Svim je stanicama potrebna aminokiselina pod nazivom asparagin da bi preživjele. Normalne stanice mogu same stvarati asparagin, dok neke stanice raka to ne mogu. Asparaginaza snižava razinu asparagina u krvnim stanicama raka i time zaustavlja i rast raka.

Spectrila se primjenjuje za liječenje odraslih i djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL), što je posebna vrsta raka krvi. Spectrila se primjenjuje kao dio kombinirane terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Spectrilu

Nemojte primjenjivati Spectrilu
- ako ste alergični na asparaginazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako imate ili ste prije imali upalu gušterače (pankreatitis),
- ako imate teške probleme s funkcijom jetre,
- ako imate poremećaj zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija),
- ako ste pretrpjeli ozbiljno krvarenje ili ozbiljno zgrušavanje krvi (trombozu) tijekom prethodnog liječenja asparaginazom.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Spectrilu.

Za vrijeme liječenja Spectrilom, moguće su sljedeće situacije koje ugrožavaju život:
- teška upala gušterače (akutni pankreatitis),
- tegobe s jetrom
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu,
- poremećaji zgrušavanja krvi (krvarenje ili stvaranje krvnih ugrušaka),
- visoka razina šećera u krvi.

Prije i tijekom liječenja Spectrilom, liječnik će Vam provesti pretrage krvi.

Ako se pojave teške tegobe s jetrom, liječenje Spectrilom treba odmah privremeno prekinuti.

Ako se pojave simptomi alergije, intravensku infuziju Spectrile treba odmah obustaviti. Možda ćete dobiti lijekove protiv alergije i, ako je potrebno, lijekove za stabilizaciju krvotoka. U većini slučajeva, liječenje se može nastaviti prelaskom na druge lijekove koji sadrže različite oblike asparaginaze.

Poremećaji zgrušavanja krvi mogu zahtijevati da primite svježu plazmu ili određene vrste proteina (antitrombin III) kako bi se smanjio rizik od krvarenja ili stvaranje krvnih ugrušaka (tromboza).

Visoka razina šećera u krvi može zahtijevati liječenje intravenskim tekućinama i/ili inzulinom.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (obilježava ga glavobolja, smetenost, napadaji i gubitak vida) može zahtijevati primjenu lijeka za snižavanje krvnog tlaka, a u slučaju napadaja, terapiju protiv epilepsije.

Drugi lijekovi i Spectrila
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je važno jer Spectrila može povećati nuspojave drugih lijekova svojim učinkom na jetru, što ima važnu ulogu u uklanjanju lijekova iz tijela.

Osim toga, posebno je važno da liječniku kažete ako također uzimate sljedeće lijekove:
- Vinkristin (upotrebljava se za liječenje određenih vrsta raka) jer istovremena primjena vinkristina i asparaginaze može povećati rizik od određenih nuspojava. Da bi se to izbjeglo, vinkristin se obično daje u razdoblju od 3 do 24 sata prije asparaginaze.
- Glukokortikoidi (protuupalni lijekovi koji smanjuju odgovor imunosnog sustava) jer istovremena primjena glukokortikoida i asparaginaze može povećati stvaranje krvnih ugrušaka (tromboza).
- Lijekovi koji smanjuju sposobnost zgrušavanja krvi, kao što su antikoagulansi (npr. varfarin i heparin), dipiridamol, acetilsalicilatna kiselina ili lijekovi za liječenje bola i upale, jer primjena tih lijekova s asparaginazom može povećati rizik od krvarenja.
- Lijekovi koji se metaboliziraju putem jetre (npr. paracetamol, acetilsalicilatna kiselina, tetraciklin) jer se rizik od nuspojava može povećati.
- Asparaginaza može utjecati na djelotvornost metotreksata ili citarabina (koristi se za liječenje određenih vrsta raka):
  - ako se asparaginaza daje poslije tih lijekova, njihov učinak može se povećati
  - ako se asparaginaza daje prije tih lijekova, njihov učinak može biti oslabljen.
- Lijekovi koji mogu imati negativni učinak na funkciju jetre (npr. paracetamol, acetilsalicilatna kiselina, tetraciklin) jer se ti negativni učinci mogu pogoršati paralelnim liječenjem asparaginazom.
- Lijekovi koji mogu potisnuti funkciju koštane srži (npr. ciklofosfamid, doksorubicin, metotreksat) jer ti učinci mogu biti povećani paralelnom primjenom asparaginaze. Možete biti podložniji infekcijama.
- Drugi lijekovi protiv raka mogu pridonijeti oslobađanju prevelike količine uratne kiseline kada su tumorske stanice uništene asparaginazom.

Cijepljenje
Istovremeno cijepljenje živim cjepivima može povećati rizik od ozbiljne infekcije. Stoga ne smijete biti cijepljeni živim cjepivom najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja Spectrilom.

Trudnoća i dojenje
Nema podataka o primjeni asparaginaze u trudnica. Spectrila se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje asparaginazom.
Nije poznato je li asparaginaza prisutna u majčinom mlijeku. Iz tog razloga, Spectrila se ne smije primjenjivati u razdoblju dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena, morate primjenjivati kontracepciju ili se sustezati od spolnih odnosa za vrijeme kemoterapije i tijekom 7 mjeseci nakon završetka liječenja. Budući da se neizravna interakcija između sastojaka oralne kontracepcije i asparaginaze ne može isključiti, oralna kontracepcija ne smatra se dovoljno pouzdanom. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati drugačiju metodu kontracepcije od oralnih kontraceptiva.

Ako ste muškarac, trebate poduzeti odgovarajuće mjere kako biste osigurali da Vaša partnerica neće ostati trudna za vrijeme liječenja lijekom Spectrila i tijekom 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nemojte voziti ili upravljati strojevima dok primate ovaj lijek jer on može djelovati tako da osjećate pospanost, umor ili smetenost.

3. Kako primjenjivati Spectrilu

Spectrilu priprema i primjenjuje zdravstveno osoblje. Liječnik odlučuje o dozi koju ćete primiti. Doza ovisi o Vašoj tjelesnoj površini, što se izračunava na temelju Vaše visine i težine.

Spectrila se daje u venu. Obično se primjenjuje s drugim lijekovima protiv raka. Trajanje liječenja ovisi o specifičnom kemoterapijskom protokolu koji se provodi za liječenje Vaše bolesti.

Primjena u odraslih
Preporučena doza Spectrile za odrasle iznosi 5000 U po m² tjelesne površine, a daje se svaki treći dan.

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza u djece i adolescenata u dobi od 1 do 18 godina iznosi 5000 U po m² tjelesne površine davano svaki treći dan.

Preporučena doza u dojenčadi dobi od 0 do 12 mjeseci jest:
- dojenčad mlađa od 6 mjeseci: 6700 U/m² tjelesne površine
- u dobi 6 – 12 mjeseci: 7500 U/m² tjelesne površine.

Ako ste primili više Spectrile nego što ste trebali
Ako mislite da ste primili previše Spectrile, obratite se što prije liječniku ili medicinskoj sestri.

Trenutačno nije poznat nijedan slučaj u kojem je predoziranje asparaginazom dovelo do pojave znakova predoziranja. Ako je potrebno, liječnik će liječiti simptome koje imate i pružiti potpornu skrb.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika i prestanite primati Spectrilu ako se u Vas pojavi:
- upala gušterače, koja uzrokuje jaki bol u trbuhu i leđima
- velika odstupanja od normalnih vrijednosti u pretragama funkcije jetre (ustanovljena laboratorijskim testovima)
- alergijske reakcije uključujući ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktički šok), navale vrućine, osip, nizak krvni tlak, oticanje lica i grla, koprivnjaču, nedostatak zraka,
- poremećaj zgrušavanja krvi kao što su krvarenje, širenje krvnih ugrušaka krvnom strujom (diseminirana intravaskularna koagulacija, skraćeno DIK) ili stvaranje krvnih ugrušaka (tromboza),

- visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)

Popis drugih nuspojava naveden je u nastavku, prema njihovoj učestalosti:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina, povraćanje, bol u želucu ili vodenasta stolica (proljev)
- nakupljanje tekućine (edem)
- osjećaj umora
- odstupanja laboratorijskih testova uključujući promjene razine proteina u krvi, promjene vrijednosti za masnoću u krvi ili vrijednosti enzima jetre ili visoke razine ureje u krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- blago do umjereno smanjenje broja svih krvnih stanica
- alergijske reakcije uključujući piskanje pri disanju (bronhospazam) ili otežano disanje
- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)
- gubitak apetita ili gubitak tjelesne težine
- depresija, halucinacije ili smetenost (konfuzija)
- nervoza (uznemirenost) ili somnolencija (pospanost)
- promjene u elektroencefalogramu (zapis električne aktivnosti mozga)
- visoke razine amilaze i lipaze u krvi
- bol (bol u leđima, bol u zglobovima, bol u želucu)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- visoke razine uratne kiseline u krvi (hiperuricemija)
- visoke razine amonijaka u krvi (hiperamonijemija)
- glavobolja

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- dijabetička ketoacidoza (komplikacija zbog nekontrolirane razine šećera u krvi)
- napadaji, teško oštećenje svijesti uključujući komu, i moždani udar
- sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (stanje koje obilježavaju glavobolja, smetenost, napadaji i gubitak vida)
- upala žlijezda slinovnica (parotitis)
- kolestaza (zapriječen protok žuči iz jetre)
- žutica
- uništenje stanica jetre (nekroza stanica jetre)
- zatajenje funkcije jetre što može dovesti do smrtnog ishoda

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- smanjena funkcija štitne žlijezde i doštitnih žlijezda
- blagi tremor (drhtanje) prstiju
- pseudociste gušterače (nakupljanje tekućine nakon akutne upale gušterače)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- infekcije
- masna jetra

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Spectrilu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljena otopina stabilna je 2 dana na temperaturi 2 °C - 8 °C. Ako se lijek ne primijeni odmah, korisnik koji priprema lijek odgovoran je za vrijeme i uvjete čuvanja kojima se mora osigurati sterilnost lijeka. Čuvanje obično ne bi trebalo biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 °C - 8 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spectrila sadrži
- Djelatna tvar je asparaginaza. Jedna bočica praška sadrži 10 000 jedinica asparaginaze. Nakon pripreme, jedan ml otopine sadrži 2500 jedinica asparaginaze.
- Drugi sastojak je saharoza.

Kako Spectrila izgleda i sadržaj pakiranja
Spectrila se isporučuje kao prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak je bijele boje, a isporučuje se u bočicama od prozirnog stakla s gumenim čepom i nepropusnim zatvaračem od aluminija te plastičnim poklopcem.

Spectrila je dostupna u pakiranjima koja sadrže 1 ili 5 bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka
Tel.: +49 4103 8006 0
Faks: +49 4103 8006 100
E-mail: contact@medac.de

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Spectrilu smiju primjenjivati samo liječnici s iskustvom u takvim terapijskim protokolima.

Preporučene kontrolne pretrage i sigurnosne mjere opreza

Prije započinjanja terapije, potrebno je odrediti vrijednosti bilirubina, jetrenih transaminaza i parametre koagulacije (parcijalno tromboplastinsko vrijeme [PTV], protrombinsko vrijeme [PV], antitrombin, fibrinogen i D-dimer).

Nakon primjene asparaginaze preporučuje se pomno pratiti vrijednosti bilirubina, jetrenih transaminaza, glukoze u krvi/mokraći, parametara koagulacije (PTV, PV, antitrombin III, fibrinogen i D-dimer), amilaze, lipaze, triglicerida i kolesterola.

Akutni pankreatitis
Liječenje asparaginazom treba prekinuti u bolesnika koji su razvili akutni pankreatitis. Akutni pankreatitis razvio se u manje od 10% bolesnika. U rijetkim slučajevima razvije se hemoragijski ili nekrotizirajući pankreatitis. Postoje izolirane prijave smrtnih ishoda. Klinički simptomi uključuju bol u abdomenu, mučninu, povraćanje i anoreksiju. Serumske amilaza i lipaza obično su povišene, iako u nekih bolesnika te vrijednosti mogu biti normalne zbog narušene sinteze proteina. Bolesnici s teškom hipertrigliceridemijom pod povećanim su rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa.
Ove se bolesnike dalje ne smije liječiti ni jednim pripravkom asparaginaze.

Hepatotoksičnost
U rijetkim slučajevima opisano je teško oštećenje funkcije jetre, uključujući kolestazu, ikterus, hepatičku nekrozu i zatajenje jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.5). Prije i tijekom liječenj asparaginazom potrebno je pomno pratiti parametre funkcije jetre.
Liječenje asparaginazom treba privremeno prekinuti ako bolesnici razviju teško oštećenje funkcije jetre (bilirubin > 3 puta iznad GGN-a; transaminaze > 10 puta iznad GGN-a), tešku hipertrigliceridemiju, hiperglikemiju ili poremećaj koagulacije (npr. trombozu venskih sinusa, teško krvarenje).

Alergija i anafilaksija
Zbog rizika od teških anafilaktičkih reakcija, asparaginazu se ne smije primjenjivati kao intravensku bolus injekciju. Ako se pojave simptomi alergije, primjenu asparaginaze treba odmah prekinuti i uvesti odgovarajuće liječenje, što može uključiti antihistaminike i kortikosteroide.

Poremećaji koagulacije
Zbog inhibicije sinteze proteina (smanjena sinteza faktora II, V, VII, VIII i IX, proteina C i S, antitrombina III [AT III]) prouzročene asparaginazom, mogu se pojaviti poremećaji koagulacije koji se mogu očitovati ili kao tromboza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) ili krvarenje. Čini se da je rizik od tromboze veći od rizika od krvarenja. Opisane su također simptomatske tromboze povezane s upotrebom centralnih venskih katetera. Učestala procjena parametara koagulacije važna je prije i tijekom liječenja asparaginazom. U slučajevima kada je AT III smanjen, potrebno je zatražiti stručni savjet.

Hiperglikemijska stanja
Asparaginaza može prouzročiti hiperglikemiju kao posljedicu smanjene proizvodnje inzulina. Osim toga, može smanjiti lučenje inzulina iz β-stanica gušterače i narušiti funkciju receptora za inzulin. Sindrom je obično samoograničavajući. Međutim, u rijetkim slučajevima može rezultirati dijabetičkom ketoacidozom. Istovremeno liječenje kortikosteroidima pridonosi tom učinku. Potrebno je redovito pratiti razine glukoze u serumu i mokraći i to zbrinjavati kako je klinički indicirano.

Antineoplastični lijekovi

Uništenje tumorskih stanica potaknuto asparaginazom može osloboditi velike količine uratne (mokraćne) kiseline, što dovodi do hiperuricemije. Tom učinku pridonosi istovremena primjena drugih antineoplastičnih lijekova. Agresivna alkalinizacija urina i primjena alopurinola mogu spriječiti uričnu nefropatiju.

Glukokortikoidi
Veći rizik od razvoja tromboze za vrijeme indukcijskog liječenja asparaginazom i prednizonom zabilježen je u djece s genetskim protrombotskim čimbenikom rizika (mutacije faktora V G1691A, varijacija gena za protrombin G20210A, metilentetrahidrofolat reduktaza [MTHFR] genotip T677T, povećani lipoprotein A, hiperhomocisteinemija).

Kontracepcija
Žene u reproduktivnoj dobi tijekom liječenja i tijekom 7 mjeseci nakon prekida liječenja asparaginazom moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Budući da se neizravna interakcija između sastojaka oralne kontracepcije i asparaginaze ne može isključiti, oralna kontracepcija ne smatra se dovoljno pouzdanom u takvoj kliničkoj situaciji. Muškarci trebaju koristiti učinkovite mjere za kontracepciju i treba ih posavjetovati da ne začinju dijete dok primaju asparaginazu i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

Bolesnici pozitivni na Philadelphia kromosom
Djelotvornost i sigurnost primjene Spectrile nije ustanovljena u bolesnika pozitivnih na Philadelphia kromosom.

Aktivnost asparaginaze
Mjerenje razine aktivnosti asparaginaze u serumu ili plazmi može se provesti kako bi se isključila ubrzana eliminacija aktivnosti asparaginaze. Poželjno je razine aktivnosti mjeriti tri dana nakon zadnje primjene asparaginaze, tj. obično neposredno prije davanja sljedeće doze asparaginaze. Niske razine aktivnosti asparaginaze često su popraćene pojavom protutijela protiv asparaginaze. U tim slučajevima potrebno je razmisliti o prijelazu na neki drugi pripravak asparaginaze. Prije toga treba zatražiti stručni savjet.

Hipoalbuminemija
Kao posljedica narušene sinteze proteina, u bolesnika liječenih asparaginazom vrlo često dolazi do smanjenja razine proteina u serumu (osobito albumina). Budući da je serumski protein važan za funkciju vezanja i prijenosa nekih djelatnih tvari, potrebno je redovito praćenje razine proteina u serumu.

Hiperamonemija
U svih bolesnika s neobjašnjivim neurološkim simptomima ili teškim i produljenim povraćanjem potrebno je odrediti razine amonijaka u plazmi. U slučaju hiperamonemije s teškim kliničkim simptomima, potrebno je započeti s terapijskim i farmakološkim mjerama koje brzo snižavaju razine amonijaka u plazmi (npr. ograničeni unos proteina i hemodijaliza), reverzibilno utječu na katabolička stanja i povećavaju uklanjanje otpadnih dušikovih spojeva te zatražiti stručni savjet.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije
Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) može se u rijetkim slučajevima pojaviti tijekom liječenja bilo kojom asparaginazom. Taj sindrom očituje se na snimkama magnetske rezonancije (MRI) reverzibilnim (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) lezijama/edemom, prvenstveno u posteriornoj regiji mozga. Simptomi RPLS-a u osnovi uključuju povišeni krvni tlak, napadaje, glavobolje, promjene mentalnog statusa i akutno oštećenje vida (prvenstveno kortikalna sljepoća ili homonimna hemianopsija). Nije jasno je li RPLS prouzročen asparaginazom, istovremenim liječenjem ili osnovnom bolešću.
RPLS se liječi simptomatski, uključujući mjere za liječenje bilo kakvih napadaja. Može biti potreban prekid ili smanjenje doze istodobno primjenjivanih imunosupresivnih lijekova. Potrebno je zatražiti stručni savjet.

Rukovanje

Da bi se otopio prašak, 3,7 ml vode za injekciju treba **pažljivo ištrcati na unutrašnju stijenku bočice** štrcaljkom za injekcije (ne štrcajte izravno na prašak). Otapanje sadržaja postiže se polaganim okretanjem (izbjeći stvaranje mjehurića zbog tresenja). Otopina spremna za primjenu može biti blago opalescentna.

Izračunata količina asparaginaze dalje se razrjeđuje u 50 do 250 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju.

Način primjene

Samo za intravensku primjenu. Dnevnu količinu asparaginaze potrebnu bolesniku može se razrijediti do konačnog volumena u 50 do 250 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju.

Trajanje primjene

Infuziju razrijeđene otopine asparaginaze treba davati u trajanju od 0,5 do 2 sata.
Asparaginaza se ne smije davati kao bolusna doza.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.