

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spectrila 10 000 U kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä asparaginaasia*.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 2 500 yksikköä asparaginaasia.

Yksi yksikkö (U) määritellään entsyymimääräksi, joka tarvitaan vapauttamaan yhden μmol :n ammoniakkia minuuttia kohden, kun pH on 7,3 ja lämpötila 37 °C.

*Tuotettu *Escherichia coli* -soluissa rekombinantin DNA-tekniikan avulla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Spectrila on tarkoitettu osaksi antineoplastista yhdistelmähoitoa akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa pediatriisille potilaille syntymästä enintään 18 vuoden ikään asti sekä aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Spectrila-valmistetta saavat määrätä ja antaa vain sellaiset lääkärit ja terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat perehtyneet antineoplastisten valmisteiden käyttöön. Valmistetta saa antaa vain sairaalassa, jossa on asianmukaiset elvytyslaitteet.

Annostus

Spectrila-valmistetta käytetään tavallisesti osana yhdistelmäsolunsalpaajahoito-ohjelmia yhdessä muiden antineoplastisten vaikuttavien aineiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Aikuiset ja yli 1-vuotiaat lapset

Asparaginaasin suositeltu laskimoon annettava annos on 5 000 yksikköä kehon pinta-alan (BSA) neliometriä (U/m^2) kohden joka kolmas päivä.

Hoitoa voidaan seurata Spectrila-valmisteen annon jälkeisenä kolmantena päivänä mitatun seerumin asparaginaasiaktiivisuuden alimman arvon perusteella. Jos asparaginaasiaktiivisuusarvot eivät nouse tavoitetasoille, vaihtoa muuhun asparaginaasivalmisteeseen voidaan harkita (ks. kohta 4.4).

0–12 kuukauden ikäiset lapset

Vähäisten tietojen perusteella pikkulasten suositeltu annos on:

- ikä alle 6 kuukautta: 6 700 U/m^2 BSA
- ikä 6–12 kuukautta: 7 500 U/m^2 BSA.

Tiedot Spectrila-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta aikuisille ovat vähäisiä.

Tiedot Spectrila-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta induktion jälkeisissä hoitovaiheissa ovat hyvin vähäisiä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Spectrila-valmistetta ei kuitenkaan saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Ikäkkäät potilaat

Yli 65 vuoden ikäisten potilaiden hoitoa koskevat tiedot ovat vähäiset.

Antotapa

Spectrila annetaan vain infuusiona laskimoon.

Potilasta kohden tarvittava päivittäinen Spectrila-valmisteen määrä voidaan laimentaa lopulliseen tilavuuteen 50–250 ml:lla natriumkloridi-infusionestettä, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %). Laimennettu asparaginaasiliuos voidaan antaa 0,5–2 tuntia kestäväenä infuusiona.

Asparaginaasia ei saa antaa bolusannoksena.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, luontaisille (pegyloimattomille) *E. coli*-asparaginaasivalmisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Haimatulehdus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 3 kertaa normaalin yläraja [ULN], transaminaasit > 10 kertaa ULN).
- Entuudestaan tiedossa oleva koagulopatia (esim. hemofilia).
- Aiempi haimatulehdus, vakava verenvuoto tai vakava tromboosi aiemman asparaginaasihoidon yhteydessä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selvästi.

Yleiset tiedot ja seuranta

Seuraavia hengenvaarallisia tilanteita voi syntyä asparaginaasihoidon aikana kaikenikäisillä potilailla:

- akuutti haimatulehdus
- hepatotoksisuus
- anafylaksia
- hyytymishäiriöt, mukaan lukien oireellinen tromboosi, joka liittyy keskuslaskimokatetrien käyttöön
- hyperglykeemiset tilat.

Ennen hoidon aloittamista on määritettävä bilirubiini, maksan transaminaasit ja koagulaatioparametrit (esim. partiaali tromboplastiiniaika [PTT], protrombiiniaika [PT], antitrombiini III ja fibrinogeeni).

Kaikkien asparaginaasivalmisteiden annon jälkeen on suositeltavaa seurata tiiviisti bilirubiinia, maksan transaminaaseja, veren/virtsan glukoosia, koagulaatioparametreja (esim. PTT, PT, antitrombiini III, fibrinogeeni ja D-dimeeri), amylaasia, lipaasia, triglyseridejä ja kolesterolia.

Akuutti haimatulehdus

Asparaginaasihoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy akuutti haimatulehdus. Alle 10 %:lle potilaista on kehittynyt akuutti haimatulehdus. Harvoissa tapauksissa voi ilmetä hemorraginen tai nekrotisoiva haimatulehdus. Yksittäisistä kuolemaan johtaneista tapauksista on raportoitu. Kliinisiä oireita ovat muun muassa vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja anoreksia. Seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot nousevat tavallisesti, mutta joillakin potilailla ne voivat olla normaalit heikentyneen proteiinisynteesin vuoksi. Potilailla, joilla on vaikea hypertriglyseridemia, on suurempi riski saada akuutti haimatulehdus.

Näitä potilaita ei pidä enää hoitaa millään asparaginaasivalmisteella (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.8).

Hepatotoksisuus

Harvinaisissa tapauksissa on kuvattu vaikeaa maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kolestaasia, keltaisuutta, maksanekroosia ja kuolemaan johtavaa maksan toiminnan pettämistä (ks. kohdat 4.8 ja 4.5). Maksa-arvoja on seurattava tarkasti ennen hoitoa asparaginaasilla ja sen aikana.

Asparaginaasihoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiiniarvo > 3 kertaa normaalin ylärajaa [ULN] korkeampi, transaminaasit > 10 kertaa ULN), vaikea hypertriglyseridemia, hyperglykemia tai hyytymishäiriö (esim. sinustromboosi, vaikea verenvuoto).

Allergia ja anafylaksia

Vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riskin vuoksi asparaginaasia ei pidä antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona.

Aiempaa intrakutaanista testiä tai pientä laskimonsisäistä koeannosta voidaan käyttää. Kummallakaan toimenpiteellä ei kuitenkaan voida tarkkaan ennustaa, ketkä potilaista saavat allergisen reaktion. Jos allergisia oireita ilmenee, asparaginaasin anto on keskeytettävä välittömästi, ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa, esim. antihistamiineilla tai kortikosteroideilla.

Hyytymishäiriöt

Asparaginaasin aiheuttaman proteiinisynteesin inhibition (tekijöiden II, V, VII, VIII ja IX, proteiinien C ja S ja antitrombiinin III [AT III] heikentynyt synteesi) vuoksi voi esiintyä hyytymishäiriöitä, jotka voivat ilmetä joko tromboosina, disseminoituneena intravaskulaarisena koagulaationa (DIC) tai verenvuotona. Tromboosiriski vaikuttaa olevan suurempi kuin verenvuodon riski. Myös oireellisista trombooseista, jotka liittyvät keskuslaskimokatetrien käyttöön, on ilmoitettu. Noin puolet tromboottisista tapahtumista esiintyy paikallisesti aivoverisuonissa. Sinustromboosit ovat mahdollisia. Iskeemiset aivohalvaukset ovat harvinaisia.

Hankinnaista tai perinnöllistä fysiologisten koagulaation estäjien (proteiini C, proteiini S, antitrombiini) määrän vähenemistä on myös kuvattu verisuonikomplikaatioiden yhteydessä.

Koagulaatioparametrien tiheä arviointi on tärkeää ennen asparaginaasihoitoa ja sen aikana. Tapauksissa, joissa AT III -arvo on pienentynyt, tulee kysyä neuvoa asiantuntijalta.

Hyperglykeemiset tilat

Asparaginaasi saattaa aiheuttaa hyperglykemiaa insuliinin heikentyneen tuotannon seurauksena. Lisäksi se saattaa heikentää insuliinin erittymistä haiman β -soluista ja heikentää insuliinireseptorien toimintaa. Oireyhtymä on tavallisesti itsestään rajoittuva. Harvinaisissa tapauksissa se voi kuitenkin aiheuttaa diabeettisen ketoasidoosin. Samanaikainen kortikosteroidihoito edistää tätä vaikutusta. Seerumin ja virtsan glukoositasoja on seurattava säännöllisesti sekä hoidettava siten kuin on kliinisesti aiheellista.

Antineoplastiset aineet

Asparaginaasin aiheuttamasta kasvainsolujen tuhoutumisesta saattaa vapautua suuria määriä virtsahappoa, mikä aiheuttaa hyperurikemiaa. Muiden antineoplastisten lääkevalmisteiden samanaikainen anto edistää kyseistä vaikutusta. Virtsan aggressiivinen alkalinisaatio ja allopurinolin käyttäminen voivat estää uraattinefropatiaa.

Glukokortikoidit

Lapsilla, joilla oli geneettinen protromboottinen riskitekijä (tekijän V G1691A-mutaatiot, protrombiinin G20210A-variaatio, metyleenitetrahydrofolaaattireduktaasin [MTHFR] T677T-genotyyppi, lisääntynyt lipoproteiini A, hyperhomokysteinemia), havaittiin suurempi tromboosiriski, kun he saivat induktiohoitoa asparaginaasilla ja prednisonilla.

Ehkäisyvalmisteet

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä asparaginaasihoidon aikana ja 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Koska epäsuoria yhteisvaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja asparaginaasin välillä ei voida poissulkea, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ei katsota olevan riittävän turvallisia tällaisessa kliinisessä tilanteessa (ks. kohta 4.6).

Philadelphia-kromosomi-positiiviset potilaat

Spectrila-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta Ph-kromosomi-positiivisille potilaille ei ole varmistettu.

Suosittelut kontrollitutkimukset kaikenikäisille potilaille

Asparaginaasiaktiivisuus

Asparaginaasin aktiivisuustasoa seerumissa tai plasmassa voidaan mitata, jotta asparaginaasin aktiivisuuden kiihtyneen vähenemisen mahdollisuus voidaan sulkea pois. Tasot tulee mieluiten mitata kolmen päivän kuluttua asparaginaasin viimeisestä antokerrasta, eli tavallisesti juuri ennen seuraavan asparaginaasiannoksen antamista. Alhaiseen asparaginaasin aktiivisuustasoon liittyy usein asparaginaasin vasta-aineiden esiintymistä. Tällaisissa tapauksissa on harkittava vaihtoa johonkin muuhun asparaginaasi-valmisteeseen. Ennen vaihtoa tulee kysyä neuvoa asiantuntijalta.

Hypoalbuminemia

Heikentyneen proteiinisynteesin vuoksi seerumin proteiinitaso (erityisesti albumiinin) laskee hyvin yleisesti potilailla, joita hoidetaan asparaginaasilla. Koska seerumin proteiini on tärkeä joidenkin tiettyjen vaikuttavien aineiden sitoutumis- ja kuljetustoimintojen kannalta, seerumin proteiinitasoa on seurattava säännöllisesti.

Hyperammonemia

Kaikkien selittämättömistä neurologisista oireista tai vaikeasta ja pitkittyneestä oksentelusta kärsivien potilaiden plasman ammoniakkipitoisuus on määritettävä. Jos potilaalla on hyperammonemia, johon liittyy vaikeita kliinisiä oireita, on ryhdyttävä hoito- ja farmakologisiin toimenpiteisiin, jotka vähentävät nopeasti plasman ammoniakkipitoisuutta (esimerkiksi proteiinien rajoittaminen ja hemodialyysi), kumoavat katabolisia tiloja ja lisäävät jätetyppiaineiden poistumista, sekä kysyttävä neuvoa asiantuntijalta.

Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä

Reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS) voi esiintyä harvoin minkä tahansa asparaginaasihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Oireyhtymälle on magneettikuvauksessa (MRI) tunnusomaista reversiibelit (muutamasta päivästä kuukausiin) leesiot/edeema, ensisijaisesti aivojen posteriorisella alueella. RPLS:n oireisiin kuuluvat olennaisesti kohonnut verenpaine, kouristuskohtaukset, päänsärky, mielentilan muutokset ja akuutit näköhäiriöt (ensisijaisesti kortikaalinen sokeus tai homonyymi hemianopsia). On epäselvää, aiheuttaako RPLS:n asparaginaasi, samanaikainen hoito vai taustalla olevat sairaudet.

RPLS:ää hoidetaan oireenmukaisesti, minkä tahansa kouristuskohtauksen hoitotoimenpiteet mukaan lukien. Samanaikaisesti annettavien immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käytön keskeyttäminen tai niiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Tätä ennen on kysyttävä neuvoa asiantuntijalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleistä

Asparaginaasi voi lisätä muiden lääkevalmisteiden toksisuutta sen maksan toimintaan kohdistuvan vaikutuksen kautta, esimerkiksi lisätä hepatotoksisuutta yhteiskäytössä mahdollisesti hepatotoksisten lääkevalmisteiden kanssa, lisätä maksan kautta metaboloituvien tai plasman proteiineihin sitoutuvien lääkevalmisteiden toksisuutta tai muuttaa plasman proteiineihin sitoutuneiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa. Sen vuoksi muita maksassa metaboloituvia lääkevalmisteita saavien potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta.

Maksaparametreja on seurattava, kun potentiaalisesti hepatotoksisia lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti asparaginaasin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Myelosuppressiiviset lääkkeaineet

Asparaginaasia sisältävien hoito-ohjelmien aikana voi esiintyä myelosuppressiota, joka vaikuttaa mahdollisesti kaikkiin kolmeen myeloidiseen solulinjaan (erytrosyytit, leukosyytit, trombosyytit), ja infektioita voi esiintyä. Samanaikainen hoito myelosuppressiivisillä lääkevalmisteilla ja lääkevalmisteilla, joiden tiedetään aiheuttavan infektioita, on merkittävä edistävä tekijä, ja potilaita on seurattava tarkasti myelosuppression ja infektion merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8).

Vinkristiini

Vinkristiinin toksisuus saattaa olla additiivinen asparaginaasin toksisuuden kanssa, jos molempia lääkeaineita annetaan samanaikaisesti. Siksi vinkristiiniä tulee antaa 3–24 tuntia ennen asparaginaasin antoa, jotta toksisuus voidaan minimoida.

Glukokortikoidit ja/tai antikoagulantit

Glukokortikoidien ja/tai antikoagulanttien samanaikainen käyttö asparaginaasin kanssa voi lisätä koagulaatioparametrien muutoksen riskiä (ks. kohta 4.4).

Tämä voi lisätä verenvuoto- (antikoagulantit) tai tromboositaipumusta (glukokortikoidit). Sen vuoksi on oltava varovainen, kun antikoagulantteja (esim. kumariinia, hepariinia, dipyridamolia, asetyylisalisyylihappoa tai tulehduskipulääkkeitä) tai glukokortikoideja annetaan samaan aikaan.

Metotreksaatti (MTX)

Proteiinisynteesin inhibition, joka on sekundaarinen asparaginaasin aiheuttamalle asparagiinivarastojen tyhjenemiselle, on osoitettu heikentävän antineoplastiseen aktiivisuuteensa solujen replikaatiota edellyttävän MTX:n sytotoksista vaikutusta. Tämä antagonismi havaitaan, jos asparaginaasia annetaan ennen metotreksaattia tai samanaikaisesti sen kanssa. Sen sijaan metotreksaatin tuumorin kasvua ehkäisevät vaikutukset vahvistuvat, kun asparaginaasia annetaan 24 tuntia metotreksaattihoidon jälkeen. Tämän hoito-ohjelman on osoitettu heikentävän metotreksaatin gastrointestinaalisia ja hematologisia vaikutuksia.

Sytarabiini

In vitro- ja *in vivo*-laboratoriotiedot osoittavat, että suuren sytarabiiniannoksen teho heikkenee, kun sitä ennen annetaan asparaginaasia. Kun asparaginaasia annettiin sytarabiinin jälkeen, havaittiin kuitenkin synergistinen vaikutus. Tämä vaikutus oli huomattavin, kun hoitoväli oli noin 120 tuntia.

Rokottaminen

Samanaikainen rokottaminen eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla lisää vakavan infektion riskiä. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita tulee antaa aikaisintaan 3 kuukautta leukemialääkekuurin päättymisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Miesten ja naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja vältettävä raskaaksi tulemistä sellaisen solunsalpaajahoidon aikana, jossa käytetään asparaginaasia, ja 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Koska epäsuoria yhteisvaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja asparaginaasin välillä ei voida poissulkea, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ei katsota olevan riittävän turvallisia tällaisessa kliinisessä tilanteessa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää jotakin muuta ehkäisymenetelmää kuin suun kautta otettavaa ehkäisyvalmistetta (ks. kohta 4.4).

Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja heitä on neuvottava olemaan siittämättä lasta asparaginaasihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja asparaginaasin käytöstä raskaana oleville naisille. Asparaginaasilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä, mutta asparaginaasivalmisteita koskevissa, hiirillä, rotilla, kanoilla ja kaneilla tehdyissä kokeissa on havaittu sikiötoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläinkokeista saatujen tulosten ja asparaginaasin vaikutusmekanismin perusteella Spectrila-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä hoitoa asparaginaasilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö asparaginaasi ihmisen rintamaitoon. Koska imetettävillä pikkulapsilla voi esiintyä vakavia haittavaikutuksia, Spectrila-valmisteen käyttö on keskeytettävä imetyksen ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoa asparaginaasin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Spectrila-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, erityisesti sen hermostoon ja gastrointestinaaliseen järjestelmään kohdistuvien mahdollisten vaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Asparaginaasin primaarinen toksisuus johtuu immunologisista reaktioista, joita aiheuttaa altistuminen bakteeriproteiinille. Yliherkkyysoireet vaihtelevat tilapäisestä punoituksesta tai ihottumasta ja nokkosihottumasta bronkospasmiin, angioedeemaan ja anafylaksiaan.

Lisäksi asparaginaasihoito voi johtaa häiriöihin elinjärjestelmissä, jotka ilmentävät korkeaa proteiinisynteesin tasoa. Heikentynyt proteiinisynteesi voi ensisijaisesti johtaa maksan vajaatoimintaan, akuuttiin haimatulehdukseen, heikentyneeseen insuliinin tuotantoon ja hyperglykemiaan, hyytymistekijöiden tuotannon heikkenemiseen (erityisesti fibrinogeeni ja antitrombiini III), mikä johtaa hyytymishäiriöihin (tromboosi, verenvuoto), ja lipoproteiinien tuotannon heikkenemiseen, mikä johtaa hypertriglyseridemiaan.

Vakavimpiin Spectrila-valmisteen haittavaikutuksiin kuuluu vaikeita yliherkkyysoireita, kuten anafylaktinen sokki (harvinainen), tromboembolinen tapahtuma (yleinen), akuutti haimatulehdus (yleinen) ja vaikea hepatotoksisuus, kuten keltaisuus, maksanekroosi tai maksan toiminnan pettäminen (harvinainen).

Spectrila-valmisteen yleisimmin havaitut haittavaikutukset (hyvin yleinen) ovat yliherkkyysoireet, hyperglykemia, hypoalbuminemia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, edeema, väsymys ja muutokset laboratorioparametreissa (esim. transaminaasit, bilirubiini, veren lipidit, koagulaatioparametrit).

Koska Spectrila-valmistetta käytetään tavallisesti yhdistelmähoitossa muiden antineoplastisten lääkeaineiden kanssa, muiden lääkevalmisteiden haittavaikutusten demarkaatio on usein vaikea.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisistä Spectrila-valmistetta koskevista tutkimuksista, joihin osallistui 125 äskettäin diagnoosin saanutta akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastavaa lasta, sekä myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista, jotka koskevat muita lapsille ja aikuisille annettuja *E. coli* -johdettuja asparaginaasivalmisteita.

Haittavaikutusten otsikot on luokiteltu yleisyyden mukaan yleisimmästä alkaen. Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukon yleisyysluokat ovat seuraavat: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys ja haittavaikutus
Infektiot	Tuntematon Infektiot
Veri ja imukudos	Yleinen Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, anemia, leukopenia, trombositopenia

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys ja haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	<p>Hyvin yleinen Yliherkkyys, mukaan lukien punoitus, ihottuma, hypotensio, turvotus/angioedeema, nokkosihottuma, hengenahdistus</p> <p>Yleinen Yliherkkyys, mukaan lukien bronkospasmi</p> <p>Harvinainen Anafylaktinen sokki</p>
Umpieritys	<p>Hyvin harvinainen Sekundaarinen hypotyreoosi, hypoparatyreoosi</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p>Hyvin yleinen Hyperglykemia, hypoalbuminemia</p> <p>Yleinen Hypoglykemia, vähentynyt ruokahalu, painonlasku</p> <p>Melko harvinainen Hyperurikemia, hyperammonemia</p> <p>Harvinainen Diabeettinen ketoasidoosi</p>
Psyykkiset häiriöt	<p>Yleinen Masennus, hallusinaatiot, sekavuus</p>
Hermosto	<p>Yleinen Neurologiset merkit ja oireet, mukaan lukien kiihtymys, huimaus ja uneliaisuus</p> <p>Melko harvinainen Päänsärky</p> <p>Harvinainen Iskeeminen aivohalvaus, reversiibeli posteriorinen leukoencefalopatiaoireyhtymä (RPLS), kouristukset, tajunnan häiriöt, mukaan lukien kooma</p> <p>Hyvin harvinainen Vapina</p>
Verisuonisto	<p>Yleinen Tromboosi, erityisesti lokeroveriviemärin tromboosi tai syvä laskimotromboosi, verenvuoto</p>
Ruoansulatuselimistö	<p>Hyvin yleinen Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu</p> <p>Yleinen Akuutti haimatulehdus</p> <p>Harvinainen Hemorraginen haimatulehdus, nekrotisoiva haimatulehdus, parotiitti</p> <p>Hyvin harvinainen Kuolemaan johtava haimatulehdus, haiman pseudokysta</p>

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys ja haittavaikutus
Maksa ja sappi	<p>Harvinainen Mahdollisesti kuolemaan johtava maksan toiminnan pettäminen, maksanekroosi, kolestaasi, keltaisuus</p> <p>Tuntematon Maksan rasvoittuminen</p>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p>Hyvin yleinen Edeema, väsymys</p> <p>Yleinen Kipu (selkäkipu, nivelkipu)</p>
Tutkimukset	<p>Hyvin yleinen Transaminaasien, veren bilirubiinin, veren alkalisen fosfaatin, veren kolesterolin, veren triglyseridien, hyvin pienitiheyksisen lipoproteiinin (VLDL), lipoproteiinilipaasin aktiivisuuden, veren urean, ammoniakkin, veren laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen, Antitrombiini III:n, veren fibrinogeenin, veren kolesterolin, pienitiheyksisen lipoproteiinin (LDL), kokonaisproteiinin laskeminen</p> <p>Yleinen Amylaasin ja lipaasin kohoaminen, poikkeavuudet elektroenkefalogrammissa (EEG) (heikentynyt alfa-aallon aktiivisuus, lisääntynyt theeta- ja delta-aallon aktiivisuus)</p>

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Immuunijärjestelmä

Spectrila voi aiheuttaa eri immunoglobuliiniluokkiin (IgG, IgM, IgE) kuuluvia vasta-aineita. Nämä vasta-aineet voivat aiheuttaa kliinisiä allergisia reaktioita, inaktivoita entsyymaattista aktiivisuutta tai kiihdyttää asparaginaasin eliminaatiota.

Allergiset reaktiot voivat ilmetä punoituksena, ihottumana, kipuna (nivelkipu, selkäkipu ja vatsakipu), hypotensiona, edeemana/angioedeemana, nokkosihottumana, hengenahdistuksena, bronkospasmina tai anafylaktisena sokkina.

Allergisten oireiden esiintymisen todennäköisyys kasvaa annettujen annosten myötä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa reaktioita voi kuitenkin esiintyä jo ensimmäisen asparaginaasiannoksen yhteydessä. Useimmat asparaginaasin aiheuttamat yliherkkyysoireet havaitaan myöhemmissä hoitovaiheissa (reinduktiohoito, myöhästynyt vahvistuminen).

Kliinisessä tutkimuksessa lapsilla, joilla oli äskettäin diagnosoitu ALL (tutkimus MC-ASP.5/ALL), allergisten tapahtumien havaitut esiintyvyydet olivat seuraavat (taulukko 2).

Taulukko 2: Allergisten reaktioiden esiintyvyys potilailla (MC-ASP.5/ALL; turvallisuutta koskeva analyysisarja)

Hoitoryhmä	Spectrila	Verrattava asparaginaasi
Potilaiden määrä	97	101
Allergiset reaktiot 12 tunnin kuluessa asparaginaasi-infusiosta induktiohoidon aikana	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Mikä tahansa allerginen tapahtuma* 24 tunnin kuluessa asparaginaasi-infusiosta induktiohoidon aikana	16 (16 %)	24 (24 %)
*Kaikki allergiset reaktiot 12 tunnin kuluessa asparaginaasi-infusiosta sekä kaikki haittatapahtumat CTCAE-termeillä synkopee (pyörtyminen), hypotensio, ihottuma, punoitus, kutina, hengenahdistus, pistoskohdan reaktio tai hengitystieahtauma 24 tunnin kuluessa asparaginaasi-infusiosta		

Allergisia reaktioita ei havaittu kenelläkään 12:sta alle 1-vuotiaasta lapsesta Spectrila-hoidon aikana (tutkimus MC-ASP.6/INF).

Jos allergisia oireita esiintyy, Spectrila-valmisteen anto on keskeytettävä välittömästi (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Tutkimuksessa 1–18-vuotiailla lapsilla/nuorilla, joilla oli *de novo* ALL (tutkimus MC-ASP.5/ALL), 10 potilasta Spectrila-ryhmässä (10,3 %) ja 9 potilasta vertailuryhmässä (8,9 %) todettiin positiiviseksi asparaginaasin vasta-aineille ainakin kerran induktiohoidon päivään 33 mennessä. Vertailukelpoiselle osalle molempien ryhmien potilaita kehittyi asparaginaasin vasta-aineita ennen induktiovaiheen jälkeisen vaiheen alkamista (54,6 % Spectrila-ryhmässä ja 52,5 % *E. coli*-asparaginaasia saaneessa vertailuryhmässä). Suurin osa asparaginaasin vasta-aineista kehittyi päivänä 33 annetun viimeisen asparaginaasi-infuusion ja päivänä 79 alkaneen induktiovaiheen jälkeisen vaiheen välisenä ajanjaksona.

Asparaginaasin vasta-aineita ei havaittu kenelläkään 12:sta alle 1-vuotiaasta lapsesta Spectrila-hoidon aikana (tutkimus MC-ASP.6/INF).

Hypotyroidismi

On raportoitu ohimenevää sekundaarista hypotyroidismia, joka todennäköisesti johtuu tyroksiinia sitovan globuliinin seerumipitoisuuden vähenemisestä asparaginaasin aiheuttaman proteiinisynteesin eston seurauksena.

Hypoalbuminemia

Heikentyneen proteiinisynteesin vuoksi seerumin proteiinitaso (erityisesti albumiini) laskee hyvin yleisesti potilailla, joita hoidetaan asparaginaasilla (ks. kohta 4.4). Hypoalbuminemian seurauksena voi esiintyä edeemaa.

Dyslipidemia

Potilailla, joita hoidetaan asparaginaasilla, veren lipidiarvoissa havaitaan hyvin usein lieviä tai kohtalaisia muutoksia (esim. kolesteroliarvojen nousu tai lasku, triglyseridiarvojen nousu, VLDL-fraktion nousu ja LDL-arvojen lasku, lipoproteiinilipaasin aktiivisuuden lisääntyminen). Useimmissa tapauksissa tähän ei liity kliinisiä oireita. Samanaikainen glukokortikoidihoito voi olla edistävää tekijä. Harvinaisia vaikeita hypertriglyseridematapauksia (triglyseridit >1 000 mg/dl), jotka lisäävät akuutin haimatulehduksen kehittymisen riskiä, on kuitenkin raportoitu. Asparaginaasiin liittyvää hyperlipidemiaa tulee hoitaa vaikeusasteen ja kliinisten oireiden mukaan.

Hyperammonemia

Hyperammonemiaa on raportoitu melko harvoin potilailla, joiden hoito-ohjelmaan asparaginaasi kuuluu, erityisesti, jos potilaalla on myös maksan vajaatoiminta. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vaikeasta hyperammonemiasta, joka voi aiheuttaa neurologisia häiriöitä, kuten kouristuskohtauksia ja koomaa.

Hyperglykemia ja hypoglykemia

Haiman endokriinisen osan muutoksia havaitaan hyvin yleisesti asparaginaasihoidon aikana ja ne ilmenevät pääasiassa hyperglykemiana. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti ohimeneviä.

Diabeettisia ketoasidoositapauksia on raportoitu harvoin.

Hypoglykemiaa, johon useimmiten ei liity kliinisiä oireita, on havaittu yleisesti potilailla, joita hoidetaan asparaginaasilla. Tähän reaktioon johtavaa mekanismia ei tunneta.

Hermosto

Asparaginaasia sisältäviä hoitoja saaneilla potilailla havaittuja keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia olivat muun muassa EEG:n muutokset, kouristuskohtaukset, huimaus, uneliaisuus, kooma ja päänsärky.

Näiden hermostohäiriöiden syyt ovat epäselvät. Hyperammonemia ja sinustromboosi on ehkä suljettava pois.

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu RPLS asparaginaasia sisältävien hoito-ohjelmien aikana.

Ruoansulatuselimistö

Pahoinvointia/oksentelua havaitaan hyvin yleisesti asparaginaasia sisältäviä hoitoja saaneilla potilailla, mutta se on tavallisesti lievää. Myös anoreksiasta, ruokahaluttomuudesta, vatsakouristuksista, ripulista ja painonlaskusta on raportoitu.

Alle 10 %:lle potilaista on kehittynyt akuutti haimatulehdus. Harvoissa tapauksissa ilmenee hemorrhaginen tai nekrotisoiva haimatulehdus. Yksittäisistä kuolemaan johtaneista tapauksista on raportoitu. Kirjallisuudessa on raportoitu muutamasta asparaginaasin aiheuttamasta parotiittitapauksesta.

Pediatriset potilaat

Tiedot Spectrila-valmisteen turvallisuudesta alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ovat vähäiset.

Aikuiset ja muut erityisryhmät

Kvalitatiivisesti katsoen aikuisilla ja lapsilla havaitaan samoja asparaginaasin aiheuttamia haittavaikutuksia, mutta joidenkin näistä haittavaikutuksista (esim. tromboemboliset tapahtumat) tiedetään esiintyvän useammin aikuisilla kuin pediatrisilla potilailla.

Koska yli 55 vuoden ikäisillä potilailla on useammin lisäsairauksia, kuten maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta, he sietävät asparaginaasihoitoa tavallisesti pediatrisia potilaita huonommin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Asparaginaasin yliannostustapauksista, joihin liittyisi kliinisiä oireita, ei ole raportoitu. Mitään spesifiä antidoottia ei ole. Hoito on oireenmukaista ja supportiivista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, muut antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01XX02

Vaikutusmekanismi

Asparaginaasi hydrolysoi asparagiinia asparagiinihapoksi ja ammoniakiksi. Toisin kuin normaaleilla soluilla, lymfoblastisilla kasvainsoluilla on hyvin vähäinen asparagiinin syntetaasikapasiteetti, mikä johtuu asparagiinisyntetaasin merkittävästi heikentyneestä ekspressiosta. Sen vuoksi ne edellyttävät asparagiinia, joka diffundoituu solunulkoisesta ympäristöstä. Koska asparaginaasi aiheuttaa seerumin asparagiinivarastojen tyhjenemistä, lymfoblastisten kasvainsolujen proteiinisynteesi häiriintyy samalla kun useimmat normaalit solut välttyvät tältä. Asparaginaasi saattaa olla toksista myös normaaleille soluille, jotka jakautuvat nopeasti ja ovat jossain määrin riippuvaisia eksogeenisestä asparagiinin saannista.

Asparagiinin ekstra- ja intravaskulaarisen tilan välisen pitoisuusgradientin vuoksi asparagiinipitoisuudet pienenevät myöhemmin myös ekstravaskulaarisissa tiloissa, esimerkiksi aivo-selkäydinnesteessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

De novo ALL:ää koskevassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui lapsia (tutkimus MC-ASP.4/ALL), osoitettiin, että välittömästi asparaginaasin infuusion jälkeen asparagiinin keskiarvoiset pitoisuudet seerumissa pienenevät annosta edeltävistä, noin 40 µM:n pitoisuuksista bioanalyttisen menetelmän kvantifikaation alarajan alapuolelle (<0,5 µM). Keskimääräiset asparagiinipitoisuudet seerumissa pysyivät alle 0,5 µM:ssä heti ensimmäisen asparaginaasi-infuusion päättymisestä ja säilyivät vähintään kolme päivää viimeisen infuusion jälkeen. Tämän jälkeen seerumin asparagiinipitoisuudet suurenevät jälleen ja palasivat normaaleihin arvoihin 1–3 viikon kuluessa.

Asparagiinin lisäksi myös asparaginaasi voi pilkkoa aminohappoglutamiinia glutamiinihapoksi ja ammoniakiksi, mutta huomattavasti tehottomammin. Asparaginaasia koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että vaikutukset glutamiinipitoisuuksiin ovat vain kohtalaisia, ja yksilöiden välinen vaihtelu on suuri. Välittömästi asparaginaasi-infuusion päättymisen jälkeen seerumin glutamiiniarvot laskivat enintään 50 % annosta edeltävältä tasolta, joka oli noin 400 µM, mutta se palasi normaaleihin arvoihin muutaman tunnin kuluessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimus 1–18-vuotiailla de novo ALL:ää sairastavilla lapsilla/nuorilla

Spectrila-valmisteen tehoa ja turvallisuutta verrattiin luontaiseen *E. coli*-asparaginaasiin (verrattava lääkevalmiste) satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus MC-ASP.5/ALL, joka perustui ALL-tutkimussuunnitelmaan DCOG ALL10), johon osallistui 199 1–18 vuoden ikäistä lasta/nuorta, joilla oli *de novo* ALL. Potilaat saivat 5 000 U/m² asparaginaasia (Spectrila vs. vertailtava *E. coli*-asparaginaasi) induktiohoidon päivinä 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 ja 33. Induktiohoidon jälkeen potilaat jatkoivat kemoterapiahoito-ohjelmia, joihin kuului jatkohoito asparaginaaseilla.

Ensisijainen päätetapahtuma oli sellaisten potilaiden määrä, joilla seerumin asparagiinivarastot olivat tyhjentyneet täydellisesti (määriteltynä kvantifikaation alarajan alapuolisena seerumin asparagiinipitoisuutena (< 0,5 µM) kaikissa päivien 12–33 aikana mitatuissa aikapisteissä) induktiohoidon aikana.

Tutkimuksen tarkoitus oli osoittaa Spectrila-valmisteen vertailukelpoisuus (non-inferiority) verrattavaan *E. coli*-asparaginaasiin nähden ensisijaisen päätetapahtuman suhteen.

Taulukossa 3 on yhteenveto tämän tutkimuksen tuloksista:

Taulukko 3: Tehoa koskevat tulokset (MC-ASP.5/ALL; täydellinen analyysisarja)

Hoitoryhmä	Spectrila	Verrattava asparaginaasi
Potilaiden määrä	98	101
Seerumin asparaginaasivarastojen täydellinen tyhjeneminen		
<i>Kyllä</i>	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
<i>Ei</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>Ei voida arvioida</i>	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
<i>Ero (95 % CI^a); P-arvo^b</i>	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
CSF:n asparagiinivarastojen täydellinen ehtyminen		
<i>Kyllä^c</i>	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
<i>Ei</i>	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
<i>Ei voida arvioida</i>	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
<i>Ero (95 % CI^a)</i>	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Täydellisen remission aste induktiohoidon lopussa		
<i>Kyllä</i>	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
<i>Ei</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>Ei voida arvioida / tuntematon</i>	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
<i>Ero (95 % CI^a)</i>	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
MRD-tila induktiohoidon lopussa		
<i>MRD negatiivinen</i>	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
<i>MRD positiivinen</i>	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
<i>Ei voida arvioida / tuntematon</i>	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
<i>Ero (95 % CI^a)</i>	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	
<i>CI = luottamusväli, CSF = aivo-selkäydinneste, MRD = minimaalinen jäännöstauti</i>		
<i>^a Chaniin ja Zhangiin perustuva ehdoton tarkka luottamusväli</i>		
<i>^b Ehdoton tarkka binomiaalisia eroja koskeva paremmuudettomuuskoe, joka perustui enimmäisiin todennäköisyysarvioihin</i>		
<i>^c Potilaat katsottiin reagoijiksi, jos aivo-selkäydinnesteen asparagiiniarvot olivat päivänä 33 kvantifikaation alarajaa alhaisemmat.</i>		

Induktiohoidon aikana havaittiin asparaginaasille tyypillisiä haittavaikutusreaktioita, kuten suurentunutta maksan entsyymi-/bilirubiinipitoisuutta (\geq CTCAE, luokka III: 44,3 % vs. 39,6 %), verenvuotoa tai tromboembolioita (\geq CTCAE, luokka II: 2,1 % vs. 4,0 %) ja neurotoksisuutta (\geq CTCAE, luokka III: 4,1 % vs. 5,9 %), ja niiden esiintymistiheydet olivat vertailukelpoisia molemmissa ryhmissä (Spectrila vs. verrattava asparaginaasi).

Tutkimus de novo ALL:ää sairastavilla pikkulapsilla

Kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus MC-ASP.6/INF) 12 lasta (mediaani-ikä [vaihtelualue] ensimmäisen infuusion aikana: 6 kuukautta [0,5–12,2 kuukautta]), joilla oli *de novo* ALL, sai hoitoa Spectrila-valmisteella INTERFANT-06 -tutkimussuunnitelman mukaisesti. Potilaiden saama asparaginaasiannos oli 10 000 U/m² mukautettuna potilaan ikään antohetkellä (<6 kuukautta: 6 700 U/m², 6–12 kuukautta: 7 500 U/m², >12 kuukautta: 10 000 U/m²) induktiohoidon päivinä 15, 18, 22, 25, 29 ja 33. Seerumin asparagiinivarastojen tyhjeneminen oli täydellistä 11:llä 12:sta potilaasta (92 %). Kaikilla 12 potilaalla (100 %) oli induktiohoidon jälkeen täydellinen hoitovaste.

5.2 Farmakokinetiikka

Spectrila-valmisteen farmakokineettiset parametrit määritettiin 7 aikuisella potilaalla 5 000 U/m²:n laskimonsisäisen infuusion jälkeen.

Imeytyminen

Asparaginaasi ei imeydy maha-suolikanavan kautta; siksi Spectrila on annettava laskimoon.

Jakautuminen

Asparaginaasi jakautuu pääasiassa intravaskulaarisessa tilassa. Keskimääräinen (keskihajonta, SD) jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) oli 2,47 l (0,45 l).

Asparaginaasi ei vaikuta läpäisevän veri-aivoestettä merkittävässä määrin.

Asparaginaasiaktiivisuuden mediaaniset enimmäispitoisuudet seerumissa olivat 2 324 U/l (1 625–4 819 U/l) (vaihteluväli). Seerumin asparaginaasiaktiivisuuden huippu (C_{max}) saavutettiin noin 2 tunnin viiveellä infuusion päättymisen jälkeen.

Kun asparaginaasia oli annettu toistuvasti joka kolmas päivä annoksella 5 000 U/m², seerumin asparaginaasiaktiivisuuden alin taso vaihteli välillä 108–510 U/l.

Biotransformaatio

Asparaginaasin metaboliaa ei tunneta, mutta sen uskotaan tapahtuvan pilkkoutumisena retikulohistiosytaarisessa järjestelmässä ja seerumin proteaasin vaikutuksesta.

Eliminaatio

Seerumin asparaginaasiaktiivisuuden keskimääräinen \pm SD terminaalinen puoliintumisaika (eliminaatiopuoliintumisaika) oli 25,8 \pm 9,9 h, ja vaihteluväli oli 14,2–44,2 h.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Asparaginaasia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa seerumin asparaginaasiaktiivisuustasojen yli 100 U/l olevat alimmat arvot saavutettiin suurimmalla osalla potilaista, mikä korreloi seerumin ja aivo-selkäydinnesteen asparagiinivarastojen täydellisen tyhjenemisen kanssa lähes aina. Jopa niillä muutamilla potilailla, joiden seerumin asparaginaasiaktiivisuustasojen alimmat arvot olivat 10–100 U/l, seerumin ja aivo-selkäydinnesteen asparagiinivarastot tyhjenivät täysin.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset parametrit 5 000 U/m²:n Spectrila-annoksen jälkeen määritettiin 14 lapsella/nuorella (2–14 vuoden ikäisellä), joilla oli *de novo* ALL (tutkimus MC-ASP.4/ALL). Tulokset esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4: Spectrila-valmisteen farmakokineettiset parametrit 14 lapsella/nuorella

Parametri	Mediaani (vaihteluväli)
Pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC_{0-72h})	60 165 (38 627–80 764) U*h/l
Huippupitoisuus seerumissa (C_{max})	3 527 (2 231–4 526) U/l
C_{max} -pitoisuutta edeltävä aika	0 (0–2) h
Puoliintumisaika	17,33 (12,54–22,91) h
Kokonaispuhdistuma	0,053 (0,043–0,178) l/h
Jakautumistilavuus	0,948 (0,691–2,770) l

Seerumin asparaginaasiaktiivisuuden mediaanit alimmat arvot mitattiin 81:lla *de novo* ALL:ää sairastavalla lapsella/nuorella induktiohoidon aikana kolmen vuorokauden kuluttua asparaginaasi-infuusiosta (juuri ennen kuin seuraava annos oli annettava), ja niiden vaihteluväli oli 168–184 U/l (tutkimus MC-ASP.5/ALL).

Seerumin aktiivisuustasojen alimmat arvot mitattiin 12 lapselta (iältään vastasyntyneistä 1 vuoden ikäisiin), joilla oli *de novo* ALL (tutkimus MC-ASP.6/INF). Seerumin asparagiiniaktiivisuustasojen mediaaniset alimmat arvot päivinä 18, 25 ja 33 olivat 209 (42–330) U/l, 130 (6–424) U/l ja 32 (1–129) U/l (vaihteluväli). Päivän 33 mediaani aktiivisuustaso oli alempi verrattuna kahteen edelliseen mittaukseen osittain siksi, että tämä viimeinen seeruminäyte otettiin 4 päivän kuluttua viimeisestä asparaginaasi-infuusiosta, eikä kolmen päivän kuluttua, kuten muissa tapauksissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehtyjen farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, lukuun ottamatta lievää mutta merkittävää salureettista vaikutusta ALL-potilaille suositeltuja annoksia pienemmillä annoksilla. Lisäksi virtsan pH-arvo ja munuaisten suhteellinen paino nousivat vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Asparaginaasia koskevien julkaistujen tietojen todisteet osoittavat, että asparaginaasin mutageeninen, klastogeeninen ja karsinogeeninen potentiaali on merkityksetön.

Asparaginaasi aiheutti epämuodostumien (mukaan lukien keskushermoston, sydämen ja luuston epämuodostumat) esiintyvyyden kasvua ja sikiökuolemia kliinisesti suositeltujen kaltaisina tai sitä suurempina annoksina (U/m²) useilla lajeilla, mukaan lukien hiiri, rotta ja/tai kani.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

4 vuotta

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos

Lioksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 päivää 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikainen kesto aika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia lämpötilan ollessa 2 °C–8 °C, ellei käyttökuntoon saattamista / laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8 °C).

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön 20 ml:n lasinen injektio pullo (tyypin I lasia), joka on suljettu butyylikumitulpalla, alumiinisinetillä ja muovisella repäisykorkilla, ja joka sisältää 10 000 yksikköä asparaginaasia.

Jokainen pakkaus sisältää joko 1 tai 5 injektio pulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jauhe liuotetaan ruiskuttamalla 3,7 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä varovasti injektio pullon sisäseinämää vasten injektio ruiskun avulla (älä ruiskuta suoraan jauheeseen). Sisältö liuotetaan kääntämällä injektio pulloa hitaasti (vältä ravistamisen aiheuttaman vaahdon muodostumista). Käyttökuntoon saatettu liuos voi olla lievästi opalisoivaa.

Laskettu asparaginaasimäärä liuotetaan edelleen 50–250 ml:aan natriumkloridi-infuusioliuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

Puh: +49 4103 8006-0

Faksi: +49 4103 8006-100

Sähköposti: contact@medac.de

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14 tammikuuta 2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24 syyskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätieto tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Spectrila 10 000 U kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
asparaginaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä asparaginaasia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 2 500 yksikköä asparaginaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon lisälaimennuksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käyttöliuoksen on osoitettu säilyvän stabiilina 2 päivän ajan 2–8 °C:n lämpötilassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1072/001 (1 injektiopullo)
EU/1/15/1072/002 (5 injektiopulloa)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Spectrila 10 000 U kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
asparaginaasi

VAIN laskimoon.
Laskimoon lisälaimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Spectrila 10 000 U kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos asparaginaasi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Spectrila on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Spectrila-valmistetta
3. Miten Spectrila-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Spectrila-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Spectrila on ja mihin sitä käytetään

Spectrila sisältää asparaginaasia, joka on syöpäsolumen kasvun kannalta välttämättömiä luonnollisia aineita häiritsevä entsyymi. Kaikki solut tarvitsevat asparagiiniksi kutsuttua aminohappoa pysyäkseen elossa. Normaalit solut voivat tuottaa asparagiinia itse, mutta jotkin syöpäsolut eivät. Asparaginaasi pienentää veren syöpäsolumen asparagiinipitoisuutta ja pysäyttää syövän kasvun.

Spectrila-valmistetta käytetään akuutiksi lymfoblastiseksi leukemiaksi (ALL) kutsutun verisyöpätyypin hoitoon aikuisille ja lapsille. Spectrila-valmistetta käytetään yhdistelmähoidon osana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Spectrila-valmistetta

Spectrila-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen asparaginaasille tai tämän lääkkeen toiselle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut haimatulehdus (pankreatiitti)
- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on verenhytyimishäiriö (esimerkiksi hemofilia)
- jos sinulla on aiemmin ollut vakava verenvuoto (hemorragia) tai vakava verihyytymä (tromboosi) asparaginaasihoidon aikana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Spectrila-valmistetta.

Seuraavia hengenvaarallisia tilanteita voi ilmetä Spectrila-hoidon aikana:

- vaikea haimatulehdus (akuutti haimatulehdus)
- maksaongelmat
- vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai huimausta
- hyytymishäiriöt (verenvuoto tai verihyytymien muodostuminen)
- korkeat verensokeriarvot.

Lääkäri ottaa verikokeita ennen Spectrila-hoitoa ja sen aikana.

Jos esiintyy vaikeita maksaongelmia, Spectrila-hoito on keskeytettävä välittömästi.

Jos ilmenee allergisia oireita, Spectrila-valmisteen laskimonsisäinen infuusio on keskeytettävä välittömästi. Sinulle saatetaan antaa allergialääkkeitä ja tarvittaessa verenkiertoa stabiloivia lääkkeitä. Useimmissa tapauksissa hoitoasi voidaan jatkaa vaihtamalla toisiin lääkkeisiin, jotka sisältävät muita asparaginaasimuotoja.

Veren hyytymishäiriöt voivat edellyttää, että sinulle annetaan tuoretta plasmaa tai tietyn tyyppistä proteiinia (antitrombiini III), jotta voidaan vähentää verenvuodon tai verihyytymien muodostumisen (tromboosin) riskiä.

Korkeat verensokeriarvot voivat edellyttää hoitoa laskimonsisäisillä nesteillä ja/tai insuliinilla.

Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (sairaus, jonka tunnusomaisia oireita ovat päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näön menetys) voi edellyttää verenpainetta alentavaa lääkitystä ja kouristuskohtausten tapauksessa epilepsiahoitoa.

Muut lääkevalmisteet ja Spectrila

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää, sillä Spectrila voi pahentaa muiden lääkkeiden haittavaikutuksia maksaan kohdistuvan vaikutuksensa kautta. Maksalla on tärkeä rooli lääkkeiden poistamisessa kehosta.

On myös erittäin tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät lisäksi mitä tahansa seuraavista lääkkeistä:

- Vinkristiini (käytetään tiettyjen syöpätyyppien hoitamiseen), sillä vinkristiinin ja asparaginaasin samanaikainen käyttö voi lisätä tiettyjen haittavaikutusten riskiä. Tämän välttämiseksi vinkristiiniä annetaan tavallisesti 3–24 tuntia ennen asparaginaasia.
- Glukokortikoidit (tulehduslääkkeet, jotka hillitsevät immuunijärjestelmääsi), sillä glukokortikoidien ja asparaginaasin samanaikainen käyttö voi lisätä verihyytymien (tromboosien) muodostumista.
- Veren hyytymistä estävät lääkkeet, kuten antikoagulantit (esim. varfariini ja hepariini), dipyridamoli, asetyylisalisyylihappo tai kivun ja tulehduksen hoitamiseen käytettävät lääkkeet, sillä näiden lääkkeiden käyttö asparaginaasin kanssa voi lisätä verenvuotoriskiä.
- Lääkkeet, jotka metaboloituvat maksassa (esim. parasetamoli, asetyylisalisyylihappo, tetrasykliini), sillä haittavaikutusten riski saattaa kasvaa.
- Asparaginaasi saattaa vaikuttaa metotreksaatin tai sytarabiinin tehoon (käytetään tietyn tyyppisten syöpien hoitamiseen):
 - Jos asparaginaasia annetaan näiden lääkkeiden jälkeen, niiden teho voi kasvaa.
 - Jos asparaginaasia annetaan ennen näitä lääkkeitä, niiden teho voi heikentyä.
- Lääkkeet, joilla voi olla negatiivinen vaikutus maksan toimintaan (esim. parasetamoli, asetyylisalisyylihappo, tetrasykliini), sillä samanaikainen asparaginaasihoito voi pahentaa näitä negatiivisia vaikutuksia.
- Lääkkeet, jotka voivat estää luuytimen toimintaa (esim. syklofosfamidi, doksorubisiini, metotreksaatti), sillä rinnakkainen asparaginaasihoito voi tehostaa näitä vaikutuksia. Sinulla saattaa olla suurempi taipumus saada infektioita.
- Muut syöpälääkkeet, sillä ne voivat edistää liiallisen virtsahapon vapautumista asparaginaasin tuhotessa kasvainsoluja.

Rokottaminen

Samanaikainen rokottaminen eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla voi lisätä vakavan infektion riskiä. Sen vuoksi sinua ei pidä rokottaa eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ennen kuin enintään 3 kuukautta Spectrila-hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tietoja asparaginaasin käytöstä raskaana oleville naisille. Spectrila-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä hoitoa asparaginaasilla.

Ei tiedetä, esiintyykö asparaginaasia ihmisen rintamaidossa. Sen vuoksi Spectrila-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet nainen, sinun on käytettävä ehkäisyä tai pidättäytyttävä yhdynnästä solunsalpaajahoidon ajan ja 7 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Koska epäsuoria yhteisvaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja asparaginaasin välillä ei voida poissulkea, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ei katsota olevan riittävän turvallisia. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää jotakin muuta ehkäisymenetelmää kuin suun kautta otettavaa ehkäisyvalmistetta.

Jos olet mies, sinun on riittävin varotoimin varmistettava, että kumppanisi ei tule raskaaksi Spectrila-hoitosi aikana ja 4 kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita käyttäessäsi tätä lääkettä, sillä se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, väsymystä tai sekavuutta.

3. Miten Spectrila-valmistetta käytetään

Terveydenhuollon ammattilaiset valmistavat ja antavat Spectrila-valmisteen. Lääkäri päättää, millaisen annoksen saat. Annokseen vaikuttaa kehosi pinta-ala (BSA), joka lasketaan pituuden ja painon perusteella.

Spectrila annetaan laskimoon. Sitä annetaan tavallisesti muiden syöpälääkkeiden kanssa. Hoidon kesto vaihtelee sairautesi hoitoon käytettävän solunsalpaajahoidon ohjelman mukaan.

Käyttö aikuisille

Suosittelu Spectrila-annos aikuisille on 5 000 U kehon pinta-alan (BSA) neliometriä kohden joka kolmas päivä.

Käyttö lapsille ja nuorille

1–18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille suositeltu annos on 5 000 U kehon pinta-alan neliometriä kohden joka kolmas päivä.

0–12 kuukauden ikäisille pikkulapsille suositellut annokset ovat seuraavat:

- ikä alle 6 kuukautta: 6 700 U/m² BSA,
- ikä 6–12 kuukautta: 7 500 U/m² BSA.

Jos saat enemmän Spectrila-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos uskot saaneesi liian paljon Spectrila-valmistetta, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian.

Tähän mennessä tiedossa ei ole asparaginaasin yliannostusta, joka olisi johtanut yliannostuksen merkkeihin. Tarvittaessa lääkäri hoitaa oireitasi ja antaa tukihoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja lopeta Spectrila-valmisteen ottaminen, jos saat jotain seuraavista haittavaikutuksista:

- haimatulehdus, joka aiheuttaa vaikeaa kipua vatsassa ja selässä
- maksan toiminnan vaikeat poikkeavuudet (määritetään laboratoriokokeilla)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien vakava allerginen reaktio (anafylaktinen sokki), punoitus, ihottuma, matala verenpaine, kasvojen ja kurkun turpoaminen, nokkosihottuma, hengästyneisyys
- veren hyytymishäiriöt, kuten verenvuoto, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC) tai verihyytymien muodostuminen (tromboosi)
- korkea verensokeri (hyperglykemia).

Seuraavassa on luettelo kaikista muista haittavaikutuksista niiden yleisyyden mukaisessa järjestyksessä:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä yli yhdellä henkilöllä 10:stä)

- kuvotus (pahoinvointi), oksentelu, vatsakipu tai vetiset ulosteet (ripuli)
- nesteen kerääntyminen (turvotus)
- väsymyksen tunne
- poikkeavat laboratoriokokeet, mukaan lukien veren proteiinipitoisuuden muutokset, veren rasvapitoisuuden tai maksaentsyymiarvojen muutokset tai veren korkea ureapitoisuus.

Yleiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- kaikkien verisolunmäärien lievä tai kohtalainen väheneminen
- allergiset reaktiot, mukaan lukien hengityksen vinkuminen (bronkospasmi) tai hengitysvaikeudet
- matala verensokeri (hypoglykemia)
- ruokahaluttomuus tai painonlasku
- masennus, hallusinaatiot tai sekavuus
- hermostuneisuus (agitaatio) tai uneliaisuus (sommelenssi)
- muutokset elektroenkefalogrammissa (aivosähkökäyrässä)
- veren korkea amylaasi- ja lipaasipitoisuus
- kipu (selkäkipu, nivelkipu, vatsakipu).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- veren korkea virtsahappopitoisuus (hyperurikemia)
- veren korkea ammoniakkipitoisuus (hyperammonemia)
- päänsärky.

Harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- diabeettinen ketoasidoosi (hallitsemattomasta verensokerista johtuva komplikaatio)
- kouristuskohtaukset, vaikeat tajunnan häiriöt, mukaan lukien kooma ja aivohalvaus
- reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatioireyhtymä (sairaus, jolle on ominaista päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näköhäiriöt)
- sylkirauhasten tulehdus (parotiitti)
- kolestaasi (estynyt sapenvirtaus maksasta)
- keltaisuus
- maksasolujen tuhoutuminen (maksasolujen nekroosi)
- maksan vajaatoiminta, joka voi johtaa kuolemaan.

Hyvin harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

- kilpirauhasen tai lisäkilpirauhasten heikentynyt toiminta
- sormien lievä vapina (tärinä)
- haiman pseudokysta (nestekerääntymä akuutin haimatulehduksen jälkeen).

Tuntemattomat (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- infektiot
- rasvamaksa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Spectrila-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu liuos on stabiili 2 päivän ajan, kun se säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, lääkkeen käyttökuntoon saattava käyttäjä on vastuussa siitä, että säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat sellaiset, että valmisteen steriiliys säilyy. Säilytysaika ei saa normaalisti ylittää 24 tuntia, kun valmistetta säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Spectrila sisältää

- Vaikuttava aine on asparaginaasi. Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä asparaginaasia. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 2 500 yksikköä asparaginaasia.
- Muu aine on sakkaroosi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Spectrila toimitetaan kuiva-aineena välikonsentraatiksi infuusionestettä varten.

Kuiva-aine on väriltään valkoinen, ja se toimitetaan kirkkaassa lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa, alumiinisinetti ja muovinen repäisykorkki.

Spectrila-valmiste on saatavana 1 injektiopullon tai 5 injektiopulloa sisältävissä pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

Puh: +49 4103 8006 0

Faksi: +49 4103 8006 100

Sähköposti: contact@medac.de

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selvästi.

Spectrila-valmisteen saa antaa vain lääkäri, jolla on kokemusta kyseisistä hoito-ohjelmista.

Suosittelut kontrollitutkimukset ja turvallisuusvaroimenpiteet

Ennen hoidon aloittamista on määritettävä bilirubiini, maksan transaminaasit ja koagulaatioparametrit (partiaalinen tromboplastiiniaika [PTT], protrombiiniaika [PT], antitrombiini, fibrinogeeni ja D-dimeeri).

Asparaginaasin annon jälkeen bilirubiinin, maksan transaminaasien, veren/virtsan glukoosin, koagulaatioparametrien (PTT, PT, antitrombiini, fibrinogeeni ja D-dimeeri), amylaasin, lipaasin, triglyseridien ja kolesterolin tiheä seuranta on suositeltavaa.

Akuutti haimatulehdus

Asparaginaasihoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy akuutti haimatulehdus. Alle 10 %:lle potilaista on kehittynyt akuutti haimatulehdus. Harvoissa tapauksissa voi ilmetä hemorraginen tai nekrotisoiva haimatulehdus. Yksittäisistä kuolemaan johtaneista tapauksista on raportoitu. Kliinisiä oireita ovat muun muassa vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja anoreksia. Seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot nousevat tavallisesti, mutta joillakin potilailla ne voivat olla normaalit heikentyneen proteiinisynteesin vuoksi. Potilailla, joilla on vaikea hypertriglyseridemia, on suurempi riski saada akuutti haimatulehdus. Näitä potilaita ei pidä enää hoitaa millään asparaginaasivalmisteella.

Hepatotoksisuus

Harvinaisissa tapauksissa on kuvattu vaikeaa maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kolestaasia, keltaisuutta, maksanekroosia ja kuolemaan johtavaa maksan toiminnan pettämistä (ks. kohdat 4.8 ja 4.5). Maksa-arvoja on seurattava tarkasti ennen hoitoa asparaginaasilla ja sen jälkeen. Asparaginaasihoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiiniarvo > 3 kertaa normaalin ylärajaa [ULN] korkeampi, transaminaasit > 10 kertaa ULN),

vaikea hypertriglyseridemia, hyperglykemia tai hyytymishäiriö (esim. sinustromboosi, vaikea verenvuoto).

Allergia ja anafylaksia

Vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riskin vuoksi asparaginaasia ei pidä antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona. Jos allergisia oireita ilmenee, asparaginaasin anto on keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa esim. antihistamiineilla tai kortikosteroideilla.

Hyytymishäiriöt

Asparaginaasin aiheuttaman proteiinisynteesin inhibition (tekijöiden II, V, VII, VIII ja IX, proteiinien C ja S, antritrombiinin III [AT III] synteesin heikkeneminen) vuoksi voi esiintyä hyytymishäiriöitä, jotka voivat ilmetä joko tromboosina, disseminoituneena intravaskulaarisena koagulaationa (DIC) tai verenvuotona. Tromboosiriski vaikuttaa olevan suurempi kuin verenvuodon riski. Myös oireellisista trombooseista, jotka liittyvät keskuslaskimokatetrien käyttöön, on ilmoitettu. Koagulaatioparametrien tiheä arviointi on tärkeää ennen asparaginaasihoitoa ja sen aikana. Tapauksissa, joissa AT III -arvo on pienentynyt, tulee kysyä neuvoa asiantuntijalta.

Hyperglykeemiset tilat

Asparaginaasi voi aiheuttaa hyperglykemiaa heikentyneen insuliinin tuotannon seurauksena. Lisäksi se voi heikentää insuliinin erittymistä haiman β -soluista ja heikentää insuliinireseptorien toimintaa. Oireyhtymä on tavallisesti itsestään rajoittuva. Harvinaisissa tapauksissa se voi kuitenkin aiheuttaa diabeettisen ketoasidoosin. Samanaikainen kortikosteroidihoito edistää tätä vaikutusta. Seerumin ja virtsan glukoositasoja on seurattava säännöllisesti sekä hoidettava siten kuin on kliinisesti aiheellista.

Antineoplastiset aineet

Asparaginaasin aiheuttamasta kasvainsolujen tuhoutumisesta voi vapautua suuria määriä virtsahappoa, joka voi aiheuttaa hyperurikemiaa. Muiden antineoplastisten lääkevalmisteiden samanaikainen anto edistää kyseistä vaikutusta. Virtsan aggressiivinen alkalinisaatio ja allopurinolin käyttäminen voivat estää uraattinefropatiaa.

Glukokortikoidit

Lapsilla, joilla oli geneettinen protromboottinen riskitekijä (tekijän V G1691A-mutaatiot, protrombiinin G20210A-variaatio, metyleenitetrahydrofolaatireduktaasin [MTHFR] T677T-genotyyppi, lisääntynyt lipoproteiini A, hyperhomokysteinemias), havaittiin suurempi tromboosiriski, kun he saivat induktiohoitoa asparaginaasilla ja prednisonilla.

Ehkäisyvalmisteet

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä asparaginaasihoidon aikana ja 7 kuukauden ajan sen päätyttyä. Koska epäsuoria yhteisvaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja asparaginaasin välillä ei voida poissulkea, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ei katsota olevan riittävän turvallisia tällaisessa kliinisessä tilanteessa. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä, ja heitä on neuvottava olemaan siittämättä lasta asparaginaasihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Philadelphia-kromosomi-positiiviset potilaat

Spectrila-valmisteen tehoa ja turvallisuutta Ph-kromosomi-positiivisille potilaille ei ole varmistettu.

Asparaginaasiaktiivisuus

Asparaginaasin aktiivisuustasoa seerumissa tai plasmassa voidaan mitata, jotta asparaginaasin aktiivisuuden kiihtyneen eliminaation mahdollisuus voidaan sulkea pois. Tasot tulee mieluiten mitata kolmen päivän kuluttua asparaginaasin viimeisestä antokerrasta, eli tavallisesti juuri ennen seuraavan asparaginaasiannoksen antamista. Alhaiseen asparaginaasin aktiivisuustasoon liittyy usein asparaginaasin vasta-aineiden esiintymistä. Tällaisissa tapauksissa on harkittava vaihtoa toiseen asparaginaasi-valmisteeseen. Ennen vaihtoa tulee kysyä neuvoa asiantuntijalta.

Hypoalbuminemia

Heikentyneen proteiinisynteesin vuoksi seerumin proteiinitaso (erityisesti albumiini) laskee hyvin yleisesti potilailla, joita hoidetaan asparaginaasilla. Koska seerumin albumiini on tärkeä joidenkin tiettyjen vaikuttavien aineiden sitoutumis- ja kuljetustoimintojen kannalta, seerumin proteiinitasoa on seurattava säännöllisesti.

Hyperammonemia

Kaikkien selittämättömistä neurologisista oireista tai vaikeasta ja pitkittyneestä oksentelusta kärsivien potilaiden plasman ammoniakkipitoisuus on määritettävä. Jos potilaalla on hyperammonemia, johon liittyy vaikeita kliinisiä oireita, on ryhdyttävä hoito- ja farmakologisiin toimenpiteisiin, jotka vähentävät nopeasti plasman ammoniakkipitoisuutta (esimerkiksi proteiinien rajoittaminen ja hemodialyysi), kumoavat katabolisia tiloja ja lisäävät jätetyppeineiden poistumista, sekä kysyttävä neuvoa asiantuntijalta.

Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä

Reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS) voi esiintyä harvoin minkä tahansa asparaginaasihoidon yhteydessä. Oireyhtymälle on magneettikuvauksessa (MRI) tunnusomaista paranevat (muutamasta päivästä kuukausiin kestävät) muutokset/turvotus ensisijaisesti aivojen takimmaisella alueella. RPLS:n oireisiin kuuluvat olennaisesti kohonnut verenpaine, kouristuskohtaukset, päänsärky, mielentilan muutokset ja akuutit näköhäiriöt (ensisijaisesti aivokuoriperäinen sokeus tai kummankin silmän saman puoleinen näkökenttäpuutos). On epäselvää, aiheuttaako RPLS:n asparaginaasi, samanaikainen hoito vai taustalla olevat sairaudet. RPLS:ää hoidetaan oireenmukaisesti, minkä tahansa kouristuskohtauksen hoitotoimenpiteet mukaan lukien. Samanaikaisesti annettavien immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käytön keskeyttäminen tai niiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Tätä ennen on kysyttävä neuvoa asiantuntijalta.

Käsittely

Jauhe liuotetaan ruiskuttamalla 3,7 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä **varovasti injektiopullon sisäseinämää vasten** injektioruiskun avulla (älä ruiskuta suoraan jauheeseen). Sisältö liuotetaan kääntämällä injektiopulloa hitaasti (vältä ravistamisen aiheuttaman vaahdon muodostumista). Käyttövalmis liuos voi olla lievästi opalisovaa.

Laskettu asparaginaasimäärä liuotetaan edelleen 50–250 ml:aan natriumkloridi-infuusionestettä, liuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %).

Antotapa

Vain laskimoon. Potilasta kohden tarvittava päivittäinen määrä asparaginaasia voidaan laimentaa lopulliseen tilavuuteen 50–250 ml:lla natriumkloridi-infuusionestettä, liuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %).

Annon kesto

Laimennettu asparaginaasiluos on annettava 0,5–2 tuntia kestäväenä infuusiona. Asparaginaasia ei saa antaa bolusannoksena.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.