

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spectrila 10 000 U prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 10 000 jednotek asparaginasy*.

Po rekonstituci obsahuje jeden mililitr roztoku 2 500 jednotek asparaginasy.

Jedna jednotka (U) je definována jako množství enzymu, které je potřebné k uvolnění jednoho μmol amoniaku při pH 7,3 a teplotě 37 °C.

*Produkované v buňkách *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spectrila je indikován jako komponenta cytostatické kombinované terapie k léčbě akutní lymfoblastické leukemie (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) u pediatrických pacientů od narození do 18 let a u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Spectrila mají předepisovat a podávat lékaři a zdravotnický personál se zkušenostmi s používáním cytostatik. Je možné ho podávat pouze v nemocničním zařízení, ve kterém je dostupné vhodné vybavení pro resuscitaci.

Dávkování

Přípravek Spectrila se obvykle používá jako součást kombinovaných chemoterapeutických protokolů s dalšími cytostatiky (viz také bod 4.5).

Dospělí a děti starší než 1 rok

Doporučená intravenózní dávka asparaginasy je 5 000 jednotek na metr čtvereční (U/m^2) tělesného povrchu (*body surface area*, BSA) podávaných každý třetí den.

Základem sledování léčby může být nejnižší aktivita asparaginasy v séru, stanovená tři dny po podání přípravku Spectrila. Pokud hodnoty aktivity asparaginasy nedosáhnou cílových hladin, může se zvážit přechod na jiný přípravek obsahující asparaginasu (viz bod 4.4).

Děti ve věku 0–12 měsíců

Na základně omezených údajů je doporučená dávka u novorozenců a kojenců následující:

- věk méně než 6 měsíců: 6 700 U/m^2 BSA,
- věk 6–12 měsíců: 7 500 U/m^2 BSA.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Spectrila u dospělých jsou omezené.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Spectrila v postindukčních fázích léčby jsou velmi omezené.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Přípravek Spectrila se však nemá používat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Pro léčbu pacientů starších než 65 let jsou dostupné omezené údaje.

Způsob podání

Přípravek Spectrila je určen pouze pro podání intravenózní infuzí.

Denní množství přípravku Spectrila potřebné pro pacienta je možné naředit v konečném objemu 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného pro infuzi o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Naředěný roztok asparaginasy je možné podávat infuzí trvající 0,5 až 2 hodiny.

Asparaginasa se nesmí podávat formou bolusu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jakýkoli přípravek s nativní (nepegylovanou) asparaginasou původem z *E. coli* nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pankreatitida.
- Závažná porucha funkce jater (bilirubin > 3násobek horní hranice normy [*upper limit of normal*, ULN]; aminotransferázy > 10násobek ULN).
- Preexistující známá koagulopatie (např. hemofilie).
- Pankreatitida, závažné krvácení nebo závažná trombóza s předchozí terapií asparaginasou v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecné informace a sledování

U pacientů všech věkových skupin mohou v průběhu léčby asparaginasou vzniknout následující život ohrožující situace:

- akutní pankreatitida,
- hepatotoxicita,
- anafylaxe,
- poruchy koagulace zahrnující symptomatickou trombózu spojenou s použitím centrálního žilního katetru,
- hyperglykemické stavy.

Před zahájením terapie se mají stanovit hladiny bilirubinu a jaterních aminotransferáz a koagulační parametry (např. parciální tromboplastinový čas [PTT], protrombinový čas [PT], antitrombin III [AT III] a fibrinogen).

Po podání jakéhokoli přípravku obsahujícího asparaginasu se doporučuje pečlivé sledování hladin bilirubinu, jaterních aminotransferáz a glukózy v krvi/moči, koagulačních parametrů (např. PTT, PT, AT III, fibrinogenu a D-dimeru), amylázy, lipázy, triacylglycerolů a cholesterolu.

Akutní pankreatitida

Léčba asparaginasou se má ukončit, pokud se u pacientů začne rozvíjet akutní pankreatitida. Akutní pankreatitida se rozvinula u méně než 10 % pacientů. Ve vzácných případech se objevila hemoragická nebo nekrotizující pankreatitida. Byly hlášeny izolované případy s fatálními následky. Klinické příznaky zahrnují bolest břicha, nauzeu, zvracení a anorexii. Sérové hladiny amylázy a lipázy jsou obvykle zvýšené, přestože u některých pacientů mohou být normální následkem narušené syntézy proteinů. U pacientů se závažnou hypertriacylglycerolemií existuje zvýšené riziko rozvoje akutní pankreatitidy.

Tito pacienti nemají být nadále léčeni žádným přípravkem obsahujícím asparaginasu (viz také body 4.3 a 4.8).

Hepatotoxicita

Ve vzácných případech byly popsány závažné poruchy funkce jater, zahrnující cholestázu, ikterus, nekrózu jater a selhání jater s fatálními následky (viz body 4.8 a 4.5). Jaterní parametry se mají pečlivě sledovat před léčbou asparaginasou a v jejím průběhu.

Léčba asparaginasou má být přerušena, pokud se u pacienta rozvine závažná porucha funkce jater (bilirubin > 3násobek horní hranice normy [*upper limit of normal*, ULN]; aminotransferázy > 10násobek ULN), závažná hypertriacylglycerolemie, hyperglykemie nebo porucha koagulace (např. trombóza žilních splavů, závažné krvácení).

Alergie a anafylaxe

Z důvodu rizika závažných anafylaktických reakcí se asparaginasu nemá podávat jako bolusová intravenózní injekce.

Je možné použít předcházející intrakutánní test nebo test s malou intravenózní dávkou. Ani jedna z procedur však neumožňuje přesně předpovědět, u kterých pacientů se objeví alergická reakce. Jestliže se objeví alergické příznaky, je nutné podávání asparaginasy okamžitě ukončit a podat odpovídající léčbu, která může zahrnovat antihistaminika a kortikosteroidy.

Poruchy koagulace

Z důvodu inhibice syntézy proteinů (snížené syntézy faktorů II, V, VII, VIII a IX, proteinů C a S, antitrombinu III) způsobené asparaginasou se mohou objevit poruchy koagulace, které se mohou manifestovat jako trombóza, diseminovaná intravaskulární koagulace (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), nebo jako krvácení. Zdá se, že riziko trombózy je větší než riziko krvácení. Byly také popsány případy symptomatické trombózy spojené s použitím centrálního žilního katetru. Přibližně polovina trombotických příhod je lokalizována v mozkových cévách. Může se objevit trombóza žilního splavu. Ischemické cévní mozkové příhody se objevují vzácně.

V souvislosti s cévními komplikacemi je také popsáno získané nebo geneticky podmíněné snížení fyziologických inhibitorů koagulace (proteinu C, proteinu S, antitrombinu).

Před léčbou asparaginasou a v jejím průběhu je důležité časté hodnocení koagulačních parametrů.

V případech, kdy je snížená hodnota AT III, se doporučuje konzultace se specializovaným lékařem.

Hyperglykemické stavy

Asparaginasu může indukovat hyperglykémii jako následek snížené produkce inzulínu. Kromě toho může snížit sekreci inzulínu z β -buněk pankreatu a narušit fungování receptorů pro inzulín. Tento syndrom obvykle spontánně odezní. Ve vzácných případech však může vést k diabetické ketoacidóze.

Souběžná léčba kortikosteroidy přispívá k tomuto účinku. Hladiny glukózy v séru a moči je třeba pravidelně sledovat a léčit v případě klinické indikace.

Cytostatika

Při destrukci nádorových buněk indukované asparaginasou se může uvolnit velké množství kyseliny močové, což má za následek hyperurikemii. Současné podávání dalších cytostatik přispívá k tomuto účinku. Agresivní alkalizace moči a použití alopurinolu mohou zabránit vzniku urátové nefropatie.

Glukokortikoidy

Vyšší riziko trombózy v průběhu indukční terapie asparaginasou a prednisonem bylo pozorováno u dětí s genetickým protrombotickým rizikovým faktorem (mutacemi faktoru V G1691A, variací protrombinu G20210A, genotypem methylenetetrahydrofolátreduktázy [MTHFR] T677T, zvýšeným lipoproteinem A, hyperhomocysteinemií).

Antikoncepční přípravky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinné antikoncepční prostředky v průběhu léčby asparaginasou a 7 měsíců po dokončení léčby. Protože nelze vyloučit nepřímou interakci mezi složkami perorální antikoncepce a asparaginasou, není perorální antikoncepce považována v takovýchto klinických situacích za dostatečně bezpečnou (viz bod 4.6).

Pacienti s pozitivním filadelfským chromozomem

Účinnost a bezpečnost přípravku Spectrila nebyla u pacientů s pozitivním filadelfským chromozomem stanovena.

Doporučená kontrolní vyšetření pro pacienty všech věkových skupin

Aktivita asparaginasy

Za účelem vyloučení urychleného snižování aktivity asparaginasy je možné provést stanovení hladiny aktivity asparaginasy v séru nebo v plazmě. Hladina se má měřit nejlépe tři dny po posledním podání asparaginasy, tj. obvykle přímo před podáním další dávky asparaginasy. Nízké hladiny aktivity asparaginasy jsou často doprovázeny přítomností protilátek proti asparaginase. V takových případech se má zvážit přechod na jiný přípravek obsahující asparaginasu. Před tím se doporučuje konzultace se specializovaným lékařem.

Hypoalbuminemie

Následkem narušené syntézy proteinů se u pacientů léčených asparaginasou velmi často snižuje hladina proteinů v séru (zejména albuminu). Jelikož je sérový protein důležitý pro vazbu a transport některých léčivých látek, má se hladina sérového proteinu pravidelně sledovat.

Hyperamonemie

U všech pacientů s nevysvětlenými neurologickými příznaky nebo se závažným a dlouhodobým zvracením se má stanovit hladina amoniaku v plazmě. V případě hyperamonemie se závažnými klinickými příznaky mají být zahájena léčebná a farmakologická opatření, která rychle sníží hladinu amoniaku v plazmě (např. omezení příjmu bílkovin a hemodialýza), zvrátí katabolické stavy a zvýší vylučování odpadního dusíku, a také se doporučuje konzultace se specializovaným lékařem.

Syndrom posteriorní reverzibilní leukoencefalopatie

Syndrom posteriorní reverzibilní leukoencefalopatie (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS) se může vzácně objevit v průběhu léčby jakoukoli asparaginasou (viz bod 4.8). Tento syndrom je při vyšetření magnetickou rezonancí (*magnetic resonance imaging*, MRI) charakterizován reverzibilními (od několika dnů do měsíců) lézemi/edémem, především v zadní oblasti mozku. Příznaky RPLS v podstatě zahrnují zvýšený krevní tlak, záchvaty, bolesti hlavy, změny

duševního stavu a akutní poruchu zraku (především kortikální slepotu nebo homonymní hemianopsii). Není jasné, zda je RPLS vyvolán asparaginasou, souběžnou léčbou nebo základními onemocněními. RPLS se léčí symptomaticky, včetně opatření k léčbě jakýchkoli záchvatů. Může být nutné snížení dávky souběžně podávaných imunosupresiv nebo úplné ukončení léčby těmito léčivými přípravky. Doporučuje se konzultace se specializovaným lékařem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Všeobecné

Asparaginasa může zvýšit toxicitu dalších léčivých přípravků svým působením na funkci jater, např. zvýšit hepatotoxicitu potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků, zvýšit toxicitu léčivých přípravků metabolizovaných játry nebo vázaných na plazmatické bílkoviny a změnit farmakokinetiku a farmakodynamiku léčivých přípravků vázaných na plazmatické bílkoviny. Proto se má u pacientů, kteří užívají jiné léčivé přípravky metabolizované játry, postupovat s opatrností. Jaterní parametry je třeba sledovat, když se souběžně s asparaginasou podávají potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky (viz body 4.4 a 4.8).

Myelosupresivní látky

V průběhu léčebných režimů obsahujících asparaginasu se mohou objevit myelosuprese, která může postihnout všechny tři myeloidní buněčné linie (erytrocyty, leukocyty, trombocyty), a infekce. Souběžná léčba myelosupresivními léčivými přípravky a přípravky, o nichž je známo, že vedou k infekcím, jsou hlavními faktory, které se na vzniku myelosuprese a infekce podílejí. U pacientů je nutné známky a příznaky myelosuprese a infekce pečlivě sledovat (viz bod 4.8).

Vinkristin

Toxicita vinkristinu může být aditivní k toxicitě asparaginasy, jestliže se obě látky podávají současně. Proto se má vinkristin podávat 3 až 24 hodin před podáním asparaginasy kvůli minimalizaci toxicity.

Glukokortikoidy a/nebo antikoagulancia

Souběžné použití glukokortikoidů a/nebo antikoagulancií s asparaginasou může zvýšit riziko změny v koagulačních parametrech (viz bod 4.4).

To může zvětšit tendenci ke krvácení (antikoagulancia) nebo trombóze (glukokortikoidy). Proto je zapotřebí opatrnosti, jsou-li ve stejnou dobu podávána antikoagulancia (např. kumarin, heparin, dipyridamol, kyselina acetylsalicylová nebo nesteroidní antiflogistika) nebo glukokortikoidy.

Methotrexát (MTX)

Bylo prokázáno, že inhibice syntézy proteinů sekundární k depleci asparaginu indukované asparaginasou zmenšuje cytotoxický účinek MTX, který ke své protinádorové aktivitě vyžaduje buněčnou replikaci. Tento antagonismus je pozorován, pokud se asparaginasa podává před podáním methotrexátu nebo současně s ním. Protinádorové účinky methotrexátu jsou naopak zesílené, když se asparaginasa podává 24 hodin po podání methotrexátu. Bylo prokázáno, že tento režim redukuje gastrointestinální a hematologické účinky methotrexátu.

Cytarabin

Laboratorní údaje získané *in vitro* a *in vivo* naznačují, že účinnost vysokých dávek cytarabinu se snižuje, pokud jim předchází podání asparaginasy. Při podání asparaginasy až po cytarabinu byl však pozorován synergický účinek. Tento účinek byl nejnapadnější při léčebném intervalu přibližně 120 hodin.

Vakcinace

Souběžná vakcinace živými vakcínami zvyšuje riziko závažné infekce. Imunizace živými vakcínami se má proto uskutečnit nejdříve 3 měsíce po ukončení cyklu antileukemické léčby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během chemoterapie zahrnující asparaginasu a 7 měsíců po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci a zamezit otěhotnění. Protože nelze vyloučit nepřímou interakci mezi složkami perorální antikoncepce a asparaginasou, není perorální antikoncepce považována v takovýchto klinických situacích za dostatečně bezpečnou. Ženy ve fertilním věku mají používat jiné metody než perorální antikoncepci (viz bod 4.4).

Muži musí přijmout účinná antikoncepční opatření a musí být poučeni, že nesmí během léčby asparaginasou a 4 měsíce po dokončení léčby počít dítě.

Těhotenství

Údaje o podávání asparaginasy těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie s asparaginasou na zvířatech nebyly provedeny, ale studie s přípravky obsahujícími asparaginasu na myších, potkaních, kuřatech a králících prokázaly embryotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Na základě výsledků ze studií na zvířatech a mechanismu účinku se přípravek Spectrila nemá používat v těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu asparaginasou.

Kojení

Není známo, zda se asparaginasu vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se u kojených dětí mohou objevit potenciální závažné nežádoucí účinky, má se podávání přípravku Spectrila během kojení přerušit.

Fertilita

Údaje o účinku asparaginasy na fertilitu u člověka nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Spectrila má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, zejména kvůli svým potenciálním účinkům na nervový a gastrointestinální systém (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Primární toxicita asparaginasy vyplývá z imunologických reakcí, které jsou vyvolány expozicí bakteriálnímu proteinu. Hypersenzitivní reakce se pohybují v rozmezí od přechodného zarudnutí nebo vyrážky a kopřivky po bronchospasmus, angioedém a anafylaxi.

Kromě toho může léčba asparaginasou vést k poruchám orgánových systémů, které vykazují vysokou míru syntézy proteinů. Snížená syntéza proteinů může vést především k poruše funkce jater, akutní pankreatitidě, snížené produkci inzulínu s hyperglykemií, snížené produkci koagulačních faktorů (zejména fibrinogenu a AT III), což vede k poruchám koagulace (trombóze, krvácení), a snížené produkci lipoproteinů, což vede k hypertriacylglycerolemii.

Nejzávažnější nežádoucí účinky přípravku Spectrila zahrnují závažné hypersenzitivní reakce, např. anafylaktický šok (vzácné), tromboembolické příhody (časté), akutní pankreatitidu (časté) a závažnou hepatotoxicitu, např. žloutenku, nekrózu jater, selhání jater (vzácné).

Nejčastěji (velmi často) pozorované nežádoucí účinky přípravku Spectrila zahrnují hypersenzitivní reakce, hyperglykémii, hypoalbuminémii, nauzeu, zvracení, průjem, bolest břicha, edém, únavu a změny laboratorních parametrů (např. hladin aminotransferáz, bilirubinu, krevních lipidů, koagulačních parametrů).

Jelikož se přípravek Spectrila obvykle používá v kombinované terapii s jinými cytostatiky, je odlišení od nežádoucích účinků jiných léčivých přípravků často obtížné.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny z klinických hodnocení s přípravkem Spectrila u 125 dětí s nově diagnostikovanou akutní lymfoblastickou leukémií a ze zkušeností s jinými přípravky s asparaginasou původem z *E. coli* u dětí a dospělých po jejich uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou zařazeny pod nadpisy frekvencí, počínaje těmi nejčastějšími. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Frekvence v této tabulce jsou definovány za použití následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Třída orgánových systémů	Frekvence a nežádoucí reakce
Infekce a infestace	Není známo Infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), anémie, leukopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi časté Hypersenzitivita zahrnující zarudnutí, vyrážku, hypotenzi, edém/angioedém, kopřivku, dyspnoe Časté Hypersenzitivita zahrnující bronchospasmus Vzácné Anafylaktický šok
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné Sekundární hypotyreóza, hypoparatyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Hyperglykémie, hypoalbuminémie Časté Hypoglykémie, snížená chuť k jídlu, váhový úbytek Méně časté Hyperurikémie, hyperamonémie Vzácné Diabetická ketoacidóza
Psychiatrické poruchy	Časté Deprese, halucinace, zmatenost

Poruchy nervového systému	Časté Neurologické známky a příznaky zahrnující agitaci, závratě a somnolenci Méně časté Bolesti hlavy Vzácné Ischemická cévní mozková příhoda, syndrom posteriorní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS), křeč, poruchy vědomí včetně kómatu Velmi vzácné Tremor
Cévní poruchy	Časté Trombóza, zvláště trombóza kavernózního splavu nebo hluboká žilní trombóza, krvácení
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha Časté Akutní pankreatitida Vzácné Hemoragická pankreatitida, nekrotizující pankreatitida, parotitida Velmi vzácné Pankreatitida s fatálními následky, pseudocysta pankreatu
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné Selhání jater s potenciálně fatálními následky, nekróza jater, cholestáza, žloutenka Není známo Steatóza jater
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Edém, únava Časté Bolest (bolest zad, bolest kloubů)
Vyšetření	Velmi časté Zvýšení aminotransferáz, bilirubinu v krvi, alkalické fosfatázy v krvi, cholesterolu v krvi, triacylglycerolů v krvi, lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL), aktivity lipoproteinové lipázy, močoviny v krvi, amoniaku, laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi Snížení antitrombinu III, fibrinogenu v krvi, cholesterolu v krvi, lipoproteinů o nízké hustotě (LDL), celkové bílkoviny Časté Zvýšení amylázy, lipázy, abnormální elektroencefalogram (EEG; snížená aktivita vln alfa, zvýšená aktivita vln theta a delta)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy imunitního systému

Přípravek Spectrila může indukovat vznik protilátek z různých tříd imunoglobulinů (IgG, IgM, IgE). Tyto protilátky mohou vyvolat klinické alergické reakce, inaktivovat enzymatickou aktivitu nebo urychlit eliminaci asparaginasy.

Alergické reakce se mohou projevit jako zarudnutí, vyrážka, bolest (bolest kloubů, bolest zad a bolest břicha), hypotenze, edém/angioedém, kopřivka, dyspnoe, bronchospasmus až anafylaktický šok. Pravděpodobnost, že se objeví alergické reakce, se zvyšuje s počtem podaných dávek; ve velmi vzácných případech se však reakce mohou objevit při první dávce asparaginasy. Většina hypersenzitivních reakcí na asparaginasu je pozorována v průběhu následných fází léčby (reindukční léčba, odložená intenzifikace).

V klinickém hodnocení u dětí s nově diagnostikovanou ALL (studie MC-ASP.5/ALL) byly pozorovány alergické příhody s následujícími frekvencemi (tabulka 2).

Tabulka 2: Frekvence pacientů s alergickými reakcemi (MC-ASP.5/ALL; soubor bezpečnostní analýzy)

Léčebná skupina	Přípravek Spectrila	Referenční asparaginasu
Počet pacientů	97	101
Alergické reakce do 12 hodin po infuzi asparaginasy v průběhu indukční léčby	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Jakákoli alergická příhoda* do 24 hodin po infuzi asparaginasy v průběhu indukční léčby	16 (16 %)	24 (24 %)
<i>*Zahrnuje všechny alergické reakce do 12 hodin po infuzi asparaginasy a všechny nežádoucí příhody se synkopou (ztrátou vědomí), hypotenzí, vyrážkou, zarudnutím, svěděním, dyspnoí, reakcí v místě injekce nebo obstrukcí dýchacích cest, podle termínů Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (Common terminology criteria for adverse events, CTCAE), do 24 hodin po infuzi asparaginasy</i>		

V průběhu léčby přípravkem Spectrila (studie MC-ASP.6/INF) nebyly pozorovány alergické reakce u žádného z 12 dětí ve věku < 1 rok.

V případě, že se objeví alergické příznaky, je nutné podávání přípravku Spectrila okamžitě ukončit (viz bod 4.4).

Imunogenita

Ve studii u dětí/dospívajících ve věku 1–18 let s *de novo* ALL (studie MC-ASP.5/ALL) bylo do 33. dne indukční léčby 10 pacientů ve skupině s přípravkem Spectrila (10,3 %) a 9 v referenční skupině (8,9 %) pozitivních na přítomnost protilátek proti asparaginase alespoň v jednom časovém bodě.

Protilátky proti asparaginase se objevily před zahájením postindukční fáze léčby v obou skupinách u srovnatelného podílu pacientů (přípravek Spectrila 54,6 % vs. referenční asparaginasu původem z *E. coli* 52,5 %). Většina protilátek proti asparaginase se objevila v časovém okně mezi poslední infuzí asparaginasy 33. den a zahájením postindukční léčby 79. den.

V průběhu léčby přípravkem Spectrila (studie MC-ASP.6/INF) nebyly zjištěny protilátky proti asparaginase u žádného z 12 dětí ve věku < 1 rok.

Hypotyreóza

Byly hlášeny případy přechodné sekundární hypotyreózy, pravděpodobně způsobené snížením množstvím tyroxin vázajícího globulinu v séru v důsledku inhibice syntézy proteinů indukované asparaginasou.

Hypoalbuminémie

Následkem narušené syntézy proteinů se u pacientů léčených asparaginasou velmi často snižuje hladina proteinů v séru (zejména albuminu; viz bod 4.4). V důsledku hypoalbuminémie se může objevit edém.

Dyslipidemie

U pacientů léčených asparaginasou jsou velmi často pozorovány mírné až středně závažné změny v hodnotách lipidů v krvi (např. zvýšená nebo snížená hladina cholesterolu, zvýšená hladina triacylglycerolů, zvýšená frakce VLDL a snížená frakce LDL, zvýšená aktivita lipoproteinové lipázy). U těchto pacientů se ve většině případů neobjeví klinické příznaky. Souběžné podávání glukokortikoidů může být přispívajícím faktorem. Ve vzácných případech však byla hlášena závažná hypertriacylglycerolemie (triacylglyceroly > 1 000 mg/dl), která zvyšuje riziko rozvoje akutní pankreatitidy. Hyperlipidemie spojená s léčbou asparaginasou se má léčit v závislosti na závažnosti hyperlipidemie a klinických příznacích.

Hyperamonemie

Hyperamonemie byla hlášena méně často u pacientů léčených léčebnými protokoly obsahujícími asparaginasu, zejména u pacientů kteří mají navíc poruchu funkce jater. Ve velmi vzácných případech byla hlášena závažná hyperamonemie, která může indukovat neurologické poruchy, např. záchvaty nebo kóma.

Hyperglykemie a hypoglykemie

Změny v endokrinní funkci pankreatu jsou pozorovány v průběhu léčby asparaginasou velmi často a manifestují se zejména hyperglykemií. Tyto příhody jsou obvykle přechodné.

Ve vzácných případech byla hlášena diabetická ketoacidóza.

U pacientů léčených asparaginasou byla často pozorována hypoglykemie, převážně bez klinických příznaků. Mechanismus vedoucí k této reakci není znám.

Poruchy nervového systému

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém pozorované u pacientů léčených léčebnými protokoly obsahujícími asparaginasu zahrnují změny v EEG, záchvaty, závratě, somnolenci, kóma a bolest hlavy. Příčiny těchto poruch nervového systému jsou nejasné. Může být nutné vyloučit hyperamonemii a trombózu žilních splavů.

Ve vzácných případech byl v průběhu terapie v režimech obsahujících asparaginasu pozorován RPLS.

Gastrointestinální poruchy

Nauzea/zvracení jsou velmi často pozorovány u pacientů léčených léčebnými protokoly obsahujícími asparaginasu, jsou však většinou mírné. Byly také hlášeny anorexie, ztráta chuti k jídlu, křeče v břiše, průjem a váhový úbytek.

Akutní pankreatitida se rozvinula u méně než 10 % pacientů. Ve vzácných případech se objevila hemoragická nebo nekrotizující pankreatitida. Byly hlášeny izolované případy s fatálními následky. V literatuře bylo hlášeno několik případů parotitidy indukované asparaginasou.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti přípravku Spectrila u kojenců ve věku < 1 rok jsou omezené.

Dospělí a jiné zvláštní populace

Z kvalitativního hlediska jsou u dospělých pozorovány stejné lékové nežádoucí účinky indukované asparaginasou jako u dětí; u některých z těchto nežádoucích účinků (např. tromboembolických příhod) je však známo, že se objevují s vyšší frekvencí u dospělých pacientů ve srovnání s pediatrickou populací.

Z důvodu vyšší frekvence výskytu souběžných onemocnění, např. porucha funkce jater a/nebo ledvin, pacienti ve věku > 55 let obvykle tolerují léčbu asparaginasou hůře než pediatričtí pacienti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

webového formuláře
sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování asparaginasou s klinickými příznaky. Žádné specifické antidotum není k dispozici. Léčba je symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika; jiná cytostatika, ATC kód: L01XX02

Mechanismus účinku

Asparaginasa hydrolyzuje asparagin na kyselinu asparagovou a amoniak. Oproti normálním buňkám mají lymfoblastické nádorové buňky velmi omezenou kapacitu pro syntézu asparaginu z důvodu významně snížené exprese asparaginsyntetázy. Proto potřebují asparagin, který difunduje z extracelulárního prostředí. Výsledkem deplece asparaginu ze séra, indukované asparaginasou, je porucha syntézy proteinů v lymfoblastických nádorových buňkách, zatímco u většiny normálních buněk k poškození nedochází. Asparaginasa může působit toxicky také na normální buňky, které se rychle dělí a jsou do určité míry závislé na exogenním zásobení asparaginem. Z důvodu koncentračního gradientu asparaginu mezi extravaskulárním a intravaskulárním prostorem se následně hladiny asparaginu snižují také v extravaskulárním prostoru, např. v mozkomíšním moku.

Farmakodynamické účinky

V klinickém hodnocení u dětí s *de novo* ALL (studie MC-ASP.4/ALL) bylo prokázáno, že okamžitě po ukončení infuze asparaginasy poklesly průměrné koncentrace asparaginu v séru z koncentrací přibližně 40 $\mu\text{mol/l}$ před podáním dávky pod dolní hranici stanovitelnosti bioanalytickou metodou ($< 0,5 \mu\text{mol/l}$). Průměrné koncentrace asparaginu v séru zůstaly pod 0,5 $\mu\text{mol/l}$ od doby bezprostředně po ukončení první infuze asparaginasy do doby alespoň tři dny po poslední infuzi. Poté se sérové hladiny asparaginu opět zvýšily a vrátily se k normálním hodnotám za 1–3 týdny.

Kromě asparaginu dokáže asparaginasa štěpit aminokyselinu glutamin na kyselinu glutamovou a amoniak, avšak s daleko menším účinností. V klinických hodnoceních s asparaginasou bylo prokázáno, že hladiny glutaminu jsou ovlivněny jen mírně, s vysokou variabilitou mezi jednotlivci. Okamžitě po ukončení infuze asparaginasy poklesly sérové hladiny glutaminu maximálně o 50 % oproti hladinám přibližně 400 μmol před podáním dávky, ale rychle, během několika hodin, se vrátily k normálním hodnotám.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie u dětí/dospívajících ve věku 1–18 let s de novo ALL

Účinnost a bezpečnosti přípravku Spectrila se porovnávala s nativní asparaginasou původem z *E. coli* (referenčním léčivým přípravkem) v randomizovaném, dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení (studie MC-ASP.5/ALL; založena na ALL léčebném protokolu DCOG ALL10)

u 199 dětí/dospívajících ve věku 1–18 let s *de novo* ALL. Pacientům byla podána asparaginasa v dávce 5 000 U/m² (Spectrila versus referenční asparaginasa původem z *E. coli*) 12., 15., 18., 21., 24.,

27., 30. a 33. den indukční léčby. Po indukční léčbě pacienti pokračovali v léčbě v chemoterapeutických režimech, které zahrnovaly další léčbu asparaginasami. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s úplnou deplecí asparaginu ze séra (definovanou jako sérové hladiny asparaginu pod dolní hranicí stanovitelnosti ($< 0,5 \mu\text{mol/l}$) ve všech časových bodech od 12. do 33. dne) v průběhu indukční léčby. Cílem studie bylo prokázání noninferiority přípravku Spectrila vzhledem k referenční asparaginase původem z *E. coli* s ohledem na primární cílový parametr.

Výsledky této studie jsou shrnuty v tabulce 3:

Tabulka 3: Výsledky účinnosti (MC-ASP.5/ALL; úplný analyzovaný soubor)

Léčebná skupina	Přípravek Spectrila	Referenční asparaginasa
Počet pacientů	98	101
Úplná deplece asparaginu ze séra		
Ano	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
Ne	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Nelze hodnotit	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Rozdíl (95% CI ^a); hodnota P ^b	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
Úplná deplece asparaginu z CSF		
Ano ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
Ne	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
Nelze hodnotit	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Rozdíl (95% CI ^a)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Podíl úplné remise na konci indukční léčby		
Ano	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
Ne	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Nelze hodnotit / není známo	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Rozdíl (95% CI ^a)	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
MRD status na konci indukční léčby		
MRD negativní	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
MRD pozitivní	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
Nelze hodnotit / není známo	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Rozdíl (95% CI ^a)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	

CI = interval spolehlivosti (confidence interval); CSF = mozkomíšní mok (cerebrospinal fluid); MRD = minimální reziduální onemocnění (minimal residual disease)

^a Nepodmíněný přesný interval spolehlivosti podle Chana a Zhanga

^b Nepodmíněný přesný test noninferiority pro binomické rozdíly podle omezených odhadů maximální pravděpodobnosti

^c Pacienti byli považováni za respondéry, pokud byly hodnoty asparaginy v CSF 33. den podle protokolu pod dolní hranicí stanovitelnosti.

V průběhu indukční léčby byly lékové nežádoucí účinky typické pro asparaginasu, např. zvýšená hladina jaterních enzymů / bilirubinu ($\geq$ stupeň III obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky [common terminology criteria for adverse events, CTCAE]: 44,3 % vs. 39,6 %), krvácení nebo tromboembolie ($\geq$ stupeň II CTCAE: 2,1 % vs. 4,0 %) a neurotoxicita ($\geq$ stupeň III CTCAE: 4,1 % vs. 5,9 %) pozorovány v obou skupinách ve srovnatelných frekvencích (přípravek Spectrila versus referenční léčivý přípravek).

Studie u novorozenců a kojenců s de novo ALL

V nekontrolovaném klinickém hodnocení (studie MC-ASP.6/INF) bylo 12 novorozenců a kojenců (medián věku [rozmezí] v době první infuze: 6 měsíců [0,5–12,2 měsíců]) s de novo ALL léčeno

přípravkem Spectrila v rámci protokolu INTERFANT–06. Pacientům byla podávána asparaginasu v dávce 10 000 U/m², přizpůsobené aktuálnímu věku pacienta v době podání (< 6 měsíců: 6 700 U/m²; 6–12 měsíců: 7 500 U/m²; > 12 měsíců: 10 000 U/m²) 15., 18., 22., 25., 29. a 33. den indukční léčby. Deplece asparaginu ze séra byla úplná u 11 ze 12 pacientů (92 %). U všech 12 pacientů (100 %) bylo po indukční léčbě dosaženo kompletní remise.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry přípravku Spectrila byly stanoveny u 7 dospělých pacientů po intravenózní infuzi 5 000 U/m².

Absorpce

Asparaginasu se nevstřebává gastrointestinálním traktem, takže se přípravek Spectrila musí podávat intravenózně.

Distribuce

Asparaginasu se distribuuje převážně v intravaskulárním prostoru. Průměrný (směrodatná odchylka [standard deviation, SD]) distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) byl 2,47 l (0,45 l).

Zdá se, že asparaginasu neproniká hematoencefalickou bariérou v měřitelných množstvích.

Medián (rozmezí) maximálních sérových koncentrací aktivity asparaginasy byl 2 324 U/l (1 625–4 819 U/l). Maximální aktivita (C_{max}) asparaginasy v séru byla dosažena se zpožděním přibližně 2 hodin po ukončení infuze.

Po opakovaném podání asparaginasy v dávce 5 000 U/m² každý třetí den se nejnižší hladiny aktivity asparaginasy v séru pohybovaly v rozmezí 108–510 U/l.

Biotransformace

Metabolismus asparaginasy není znám, ale pravděpodobně probíhá cestou degradace v retikulohistiocytárním systému a za přispění sérových proteáz.

Eliminace

Průměrný terminální poločas (eliminační poločas) aktivity asparaginasy v séru $\pm$ SD byl 25,8 $\pm$ 9,9 h, s rozmezím mezi 14,2 a 44,2 h.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V klinických hodnoceních s asparaginasou byly minimální hladiny sérové aktivity asparaginasy vyšší než 100 U/l dosaženy u většiny pacientů a téměř vždy korelovaly s úplnou deplecí asparaginu ze séra a mozkomíšního moku. Dokonce i u pacientů s minimálními hodnotami sérové aktivity asparaginasy 10–100 U/l (pouze několik pacientů) byla obvykle zaznamenána úplná deplece asparaginu ze séra a mozkomíšního moku.

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry po podání přípravku Spectrila v dávce 5 000 U/m² byly stanoveny u 14 dětí/dospívajících (ve věku 2–14 let) s *de novo* ALL (studie MC–ASP.4/ALL). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Farmakokinetické parametry přípravku Spectrila u 14 dětí/dospívajících

Parametr	Medián (rozmezí)
Plocha pod křivkou (AUC_{0-72h})	60 165 (38 627–80 764) U* $\cdot$ hod/l
Maximální koncentrace v séru (C_{max})	3 527 (2 231–4 526) U/l
Doba do dosažení C_{max}	0 (0–2) hod
Poločas	17,33 (12,54–22,91) hod
Celková clearance	0,053 (0,043–0,178) l/hod
Distribuční objem	0,948 (0,691–2,770) l

Medián nejnižších aktivit asparaginasy v séru byl stanoven u 81 dětí/dospívajících s *de novo* ALL za tři dny po infuzi asparaginasy (těsně před tím, než byla podána další dávka) v průběhu indukční léčby a pohyboval se v rozmezí od 168 do 184 U/l (studie MC–ASP.5/ALL).

Minimální hladiny sérové aktivity byly stanoveny u 12 novorozenců a kojenců (ve věku od narození do 1 roku) s *de novo* ALL (studie MC–ASP.6/INF). Medián (rozmezí) minimální aktivity asparaginasy v séru 18., 25. a 33. den byly 209 (42–330) U/l, 130 (6–424) U/l, resp. 32 (1–129) U/l. Třicátý třetí den byl ve srovnání s předchozími dvěma měřeními zjištěn nižší medián hladiny aktivity částečně z toho důvodu, že tento poslední vzorek séra byl odebrán 4 dny po poslední infuzi asparaginasy, namísto tří dnů jako ve zbývajících dvou případech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie toxicity po opakovaném podávání a farmakologické studie bezpečnosti u potkanů neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě mírného, ale významného saluretického účinku při dávkách nižších, než je dávka doporučená pro pacienty s ALL. Kromě toho byly hodnota pH moči a relativní hmotnost ledvin zvýšené při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Publikované údaje prokazují, že mutagenní, klastogenní a kancerogenní potenciál asparaginasy je zanedbatelný.

Asparaginasa způsobila zvýšenou incidenci malformací (včetně malformací centrálního nervového systému, srdce a kosterního systému) a fetální odúmrti při dávkách, které jsou podobné klinicky navrhovaným dávkám (na základě U/m²) nebo je převyšují, u řady druhů, včetně myši, potkana a/nebo králíka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Rekonstituovaný a naředěný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 2 dnů při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (sklo typu I) o objemu 20 ml uzavřená butylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem, obsahující 10 000 jednotek asparaginasu.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při rozpouštění prášku se pomocí injekční stříkačky opatrně vstříkne 3,7 ml vody pro injekci na vnitřní stěnu injekční lahvičky (nevstříkujte přímo na prášek nebo do prášku). Rozpuštění obsahu se dosáhne pomalým otáčením (vyvarujte se třepání a následnému vzniku pěny). Rekonstituovaný roztok může slabě opalizovat.

Vypočítané množství asparaginasu se dále naředí v 50 až 250 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo
Tel.: +4941038006-0
Fax: +4941038006-100
E-mail: contact@medac.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. ledna 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 24. září 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.