УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «23»____01___2025 г.
№N083059

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Спектрила, 10000 МЕ, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
2.1. Общее описание
r-L-аспарагиназа
2.2. Качественный и количественный состав
Один флакон содержит
активное вещество - r-L-аспарагиназы* 10000 МЕ
После восстановления каждый мл концентрата содержит 2500 МЕ аспарагиназы.
Одна единица (МЕ) определяется как количество фермента, необходимое для высвобождения одного мкмоль аммиака в минуту при pH 7.3 и температуре 37 °C.
*Продуцируется клетками *Escherichia coli* с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
Белый лиофилизированный порошок

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
4.1 Показания к применению
Спектрила показана для лечения острого лимфобластного лейкоза в составе комбинированной терапии у пациентов детского возраста от рождения до 18 лет и у взрослых пациентов.

4.2 Режимы дозирования и способ применения
Назначать и вводить Спектрилу должны врачи и медицинские работники с опытом назначения и введения противоопухолевых препаратов. Препарат следует применять только в условиях стационара при наличии необходимых реанимационных средств.
Режим дозирования
Обычно аспарагиназа является компонентом протоколов комбинированной химиотерапии совместно с другими противоопухолевыми средствами (см. также раздел 4.5).
Взрослые пациенты и дети старше 1 года
Рекомендуемая внутривенная доза аспарагиназы составляет 5000 международных единиц на квадратный метр (МЕ/м^2) площади поверхности тела (ППТ), вводимая на

каждый третий день терапии.
Лечение может контролироваться по показателю минимальной активности аспарагиназы в сыворотке крови, которую определяют на четвертый день после последнего введения аспарагиназы, т.е. обычно непосредственно перед введением следующей дозы аспарагиназы. Если активность аспарагиназы не достигает требуемых значений, может быть рассмотрен переход на лечение другим препаратом аспарагиназы (см. раздел 4.4).
Дети в возрасте 0–12 месяцев
На основании ограниченных данных рекомендованы следующие дозы у детей:
- в возрасте до 6 месяцев: 6700 МЕ/м^2 ППТ,
- в возрасте 6-12 месяцев: 7500 МЕ/м^2 ППТ.

Данные об эффективности и безопасности Спектрилы у взрослых ограничены.
Данные об эффективности и безопасности Спектрилы на этапах постиндукционной терапии очень ограничены.
Особые группы пациентов
Пациенты с почечной недостаточностью
Пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.
Пациенты с печеночной недостаточностью
У пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. Однако, Спектрилу не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3).
Пациенты пожилого возраста
Данные по лечению пациентов старше 65 лет ограничены.
Способ применения
Спектрила предназначена для введения только в виде внутривенной инфузии.
Растворение (восстановление) лиофилизированного порошка
Для растворения порошка во флакон вливают 3.7 мл воды для инъекций при помощи шприца аккуратно медленной струей по внутренней стенке (не следует направлять струю непосредственно на порошок). Растворение содержимого достигается медленным вращением (нельзя допускать образование пены из-за встряхивания). Восстановленный раствор может слегка опалесцировать. После восстановления в 1 мл концентрата содержится 2500 МЕ аспарагиназы.
Приготовление инфузионного раствора
Отбирают необходимую дозу аспарагиназы и разводят в 50–250 мл 0.9 % раствора натрия хлорида для инфузий.
Готовый раствор аспарагиназы может вводиться путем внутривенной инфузии в течение 0.5–2 часов. Аспарагиназа не должна вводиться болюсно.

4.3 Противопоказания
- гиперчувствительность к активному веществу, любому препарату нативной (непегилированной) аспарагиназы, полученной из штаммов *E.coli*, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- панкреатит
- тяжелая печеночная недостаточность (уровень билирубина выше верхней границы нормы более чем в 3 раза, уровень трансаминаз выше более чем в 10 раз)
- имеющаяся коагулопатия (например, гемофилия)
- панкреатит, тяжелые кровотечения или тяжелый тромбоз во время предыдущих введений аспарагиназы.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость
Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует правильно записывать наименование и номер серии вводимого лекарственного препарата.
Общие сведения и мониторинг
Во время лечения аспарагиназой у пациентов всех возрастных групп могут возникать следующие жизнеугрожающие осложнения:
- острый панкреатит
- гепатотоксичность
- анафилаксия
- нарушение свертываемости крови, в том числе симптоматический тромбоз, связанный с использованием центральных венозных катетеров
- гипергликемические состояния.

До начала лечения следует определять уровни билирубина, печеночных трансаминаз и показатели свертываемости крови (например, частичное тромбопластиновое время (ЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень антитромбина III и фибриногена).
После введения аспарагиназы рекомендуется тщательно контролировать уровни билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы в крови/моче, показатели свертываемости крови (например, ЧТВ, ПВ, уровни антитромбина III, фибриногена и D-димера), уровни амилазы, липазы, триглицеридов и холестерина.
Острый панкреатит
При развитии у пациентов острого панкреатита лечение аспарагиназой следует прекратить. Острый панкреатит развивается у менее 10% пациентов. В редких случаях наблюдается геморрагический или некротический панкреатит. Сообщалось об единичных случаях летальных исходов. Клинические симптомы острого панкреатита включают боль в животе, тошноту, рвоту и анорексию. Содержание сывороточной амилазы и липазы обычно увеличивается, хотя у отдельных пациентов их уровень может оставаться в норме из-за нарушения образования белков. Пациенты с тяжелой гипертриглицеридемией находятся в группе повышенного риска развития острого панкреатита.
Таким пациентам больше не должны назначаться любые препараты аспарагиназы (см. также разделы 4.3 и 4.8).
Гепатотоксичность
В редких случаях описывалась тяжелая печеночная недостаточность, в том числе холестаз, желтуха, некроз печени и печеночная недостаточность с летальным исходом (см. разделы 4.8 и 4.5). Следует тщательно контролировать показатели функции печени до назначения и в ходе лечения аспарагиназой.
Лечение аспарагиназой должно быть приостановлено в случае развития у пациентов тяжелой печеночной недостаточности (уровень билирубина выше верхней границы нормы более чем в 3 раза, уровень трансаминаз выше верхней границы нормы более чем в 10 раз), тяжелой гипертриглицеридемии, гипергликемии или нарушения свертываемости крови (например, тромбоз венозного синуса, тяжелое кровотечение).
Аллергия и анафилаксия
В связи с риском развития тяжелых анафилактических реакций аспарагиназу не следует вводить в виде болюсной внутривенной инъекции.
Может быть проведен предварительный внутрикожный тест, либо выполнено предварительное внутривенное введение небольшой тест-дозы. Однако, обе процедуры не позволяют точно спрогнозировать, у каких пациентов возникнет аллергическая реакция.
В случае появления симптомов аллергии требуется немедленно прекратить введение аспарагиназы и провести необходимое лечение, которое может включать в себя применение антигистаминных и кортикостероидных препаратов.

Нарушения свертываемости крови
Из-за угнетения образования белков (снижение продукции факторов II, V, VII, VIII и IX, белков C и S, антитромбина III (ATIII)), вызванного аспарагиназой, возможно развитие нарушений свертываемости крови, которые могут проявиться тромбозом, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом) или кровотечением. Риск тромбоза, по-видимому, выше, чем риск кровотечения. Также были описаны случаи тромбоза, связанные с использованием центральных венозных катетеров.
Приблизительно половина тромботических явлений локализована в сосудах головного мозга. Может развиться тромбоз венозного синуса. Ишемические инсульты встречаются редко.
Приобретенные или генетически обусловленные низкие уровни физиологических ингибиторов коагуляции (белка C, белка S, антитромбина) также связаны с развитием сосудистых осложнений при лечении аспарагиназой.
Важно проводить частую оценку показателей свертываемости крови до и во время лечения аспарагиназой. В случае снижения уровня ATIII требуется проконсультироваться со специалистом.
Гипергликемические состояния
Аспарагиназа может индуцировать гипергликемию, которая является результатом снижения выработки инсулина. Она способна снижать секрецию инсулина ß-клетками поджелудочной железы и нарушать функцию инсулиновых рецепторов. Синдром обычно является самокупирующимся. Тем не менее, в редких случаях он может привести к развитию диабетического кетоацидоза. Сопутствующая терапия кортикостероидными препаратами усиливает данный эффект. При наличии клинических показаний следует регулярно контролировать и корректировать уровни глюкозы в сыворотке крови и в моче.
Противоопухолевые средства
При распаде клеток опухоли, который индуцируется аспарагиназой, возможно высвобождение больших количеств мочевой кислоты, что приводит к развитию гиперурикемии. Сочетанное применение других противоопухолевых лекарственных препаратов усиливает этот эффект. Активное подщелачивание мочи и применение аллопуринола могут предотвратить развитие уратной нефропатии.
Глюкокортикоиды
Отмечен высокий риск развития тромбоза во время индукционной терапии аспарагиназой и преднизолоном у детей с наследственным протромботическим фактором риска (мутации G1691A фактора V, вариация G20210A гена протромбина, генотип T677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), повышенный уровень липопротеина A, гипергомоцистеинемия).
Контрацептивы
Женщинам детородного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время терапии аспарагиназой и в течение 7 месяцев после завершения лечения. Поскольку нельзя исключить прямое взаимодействие активных веществ, входящих в состав пероральных контрацептивов, и аспарагиназы, пероральные контрацептивы не считаются достаточно безопасными в такой клинической ситуации (см. раздел 4.6).
Пациенты с положительным статусом по филадельфийской хромосоме
Эффективность и безопасность Спектрилы у пациентов с положительным статусом по филадельфийской хромосоме не были исследованы.
<u>Контрольные исследования, рекомендуемые для пациентов всех возрастных групп</u>
Активность аспарагиназы
Определение активности аспарагиназы в сыворотке или плазме крови может проводиться с целью выявления ее низкой активности в следствии «тихой»

инактивации. Определение активности предпочтительно выполнять на четвертый день после последнего введения аспарагиназы, т.е. обычно непосредственно перед введением следующей дозы аспарагиназы. Низкая активность аспарагиназы обычно является следствием образования антител к аспарагиназе. В таких случаях следует рассмотреть переход на другой препарат аспарагиназы. Требуется получить консультацию специалиста.

Гипоальбуминемия

Вследствие нарушения продукции белков у пациентов, получающих лечение аспарагиназой, очень часто снижается уровень сывороточного белка (особенно альбумина). Поскольку сывороточный белок важен для связывания и транспорта ряда активных веществ, необходимо регулярно контролировать его уровень.

Гипераммониемия

Уровни аммиака в плазме крови следует определять у всех пациентов с необъяснимыми неврологическими симптомами или тяжелой и продолжительной рвотой. В случае гипераммониемии с тяжелыми клиническими симптомами необходимо провести лечебные мероприятия, которые ведут к быстрому снижению уровня аммиака в плазме крови (например, ограничение белка и гемодиализ), обратному развитию катаболического состояния и усилению выведения остаточного азота, а также получить консультацию специалиста.

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

Во время лечения любым препаратом аспарагиназы в редких случаях может развиться синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.8). Для данного синдрома характерны обратимые (от нескольких дней до месяцев) поражения/отеки преимущественно в задней области головного мозга, визуализированные посредством магнитно-резонансной томографии. К проявлениям синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии относятся, главным образом, повышение артериального давления, судороги, головная боль, изменения психического состояния и острое нарушение зрения (преимущественно корковая слепота или гомонимная гемианопсия). Остается неясным, что вызывает данный синдром: аспарагиназа, сопутствующая терапия или основное заболевание.

Лечение синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии является симптоматическим и включает мероприятия, к которым прибегают при лечении судорог. Может потребоваться отмена или снижение дозы совместно применяемых иммуносупрессивных лекарственных препаратов. Следует проконсультироваться у специалиста.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общие сведения

Аспарагиназа способна усиливать токсичность других лекарственных препаратов за счет своего воздействия на функцию печени, т.е. усиливать гепатотоксичность лекарственных средств, потенциально обладающих гепатотоксичностью, усиливать токсичность лекарственных препаратов, которые метаболизируются в печени или связываются белками плазмы крови, и изменять фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, которые связываются с белками плазмы крови. Поэтому у пациентов, получающих другие лекарственные средства, которые метаболизируются в печени, следует соблюдать осторожность.

При совместном применении с аспарагиназой лекарственных препаратов, потенциально обладающих гепатотоксичностью, необходимо контролировать показатели функции печени (см. разделы 4.4 и 4.8).

Миелосупрессивные средства

Во время лечения по протоколам, содержащим аспарагиназу, возможно развитие

миелосупрессии с потенциальным поражением всех трех линий миелоидных клеток (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), а также развитие инфекций. Сопутствующее лечение миелосупрессивными лекарственными средствами и препаратами, которые вызывают инфекции, являются основными провоцирующими факторами, и пациенты должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов миелосупрессии и инфекции (см. раздел 4.8).

Винкристин
Токсичность винкристина может дополнить токсичность аспарагиназы, если оба препарата применяются одновременно. Поэтому, с целью снижения токсичности до минимального уровня, винкристин следует применять за 3–24 часа до введения аспарагиназы.
Глюкокортикоиды и/или антикоагулянты
Одновременное назначение глюкокортикоидов и/или антикоагулянтов с аспарагиназой может увеличить риск изменения показателей свертываемости крови (см. раздел 4.4).
Это может спровоцировать развитие кровотечений (антикоагулянты) или тромбозов (глюкокортикоиды). Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении антикоагулянтов (например, кумарина, гепарина, дипиридамола, ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных лекарственных средств) или глюкокортикоидов.
Метотрексат
Было показано, что подавление образования белка, вследствие вызванного аспарагиназой дефицита аспарагина, ведет к ослаблению цитотоксического эффекта метотрексата, для проявления противоопухолевой активности которого клетки должны пролиферировать. Такой взаимоисключающий эффект отмечался в том случае, если аспарагиназу вводили до метотрексата или совместно с ним. Но в то же время, противоопухолевое действие метотрексата усиливается в случае введения аспарагиназы через 24 часа после введения метотрексата. Было показано, что указанный режим приводит к ослаблению желудочно-кишечных и гематологических эффектов метотрексата.
Цитарабин
Лабораторные данные, полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, указывают на то, что эффективность цитарабина в высоких дозах снижается в случае предварительного введения аспарагиназы. При этом в случае применения аспарагиназы после цитарабина наблюдался синергический эффект. Данный эффект был наиболее выраженным, когда интервал между применением препаратов составлял приблизительно 120 часов.
Вакцинация
Одновременная вакцинация живыми вакцинами повышает риск развития серьезных инфекций. Таким образом, иммунизацию живыми вакцинами следует проводить не ранее чем через 3 месяца после завершения курса противолейкозной терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин
Женщины детородного возраста должны применять эффективные средства контрацепции и избегать наступления беременности во время проведения химиотерапии, включающей аспарагиназу, и в течение 7 месяцев после завершения лечения. Поскольку нельзя исключить прямое взаимодействие активных веществ, входящих в состав пероральных контрацептивов, и аспарагиназы, пероральные контрацептивы не считаются достаточно безопасными в такой клинической ситуации. Женщинам детородного возраста следует использовать другие методы контрацепции, отличные от пероральных контрацептивов (см. раздел 4.4).

Во время лечения и в течение 4 месяцев после завершения лечения аспарагиназой мужчинам следует пользоваться надежными методами контрацепции и избегать незащищенных половых связей, которые могут привести к зачатию.

Беременность

Данные о применении аспарагиназы у беременных женщин отсутствуют. Исследования влияния аспарагиназы на репродуктивную систему животных не проводились, однако в исследованиях препаратов аспарагиназы на мышах, крысах, курах и кроликах были обнаружены эмбриотоксические и тератогенные эффекты (см. раздел 5.3). На основании результатов исследований на животных и механизма действия препарата, Спектрилу не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда клиническая ситуация требует назначения аспарагиназы беременной женщине.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли аспарагиназа с грудным молоком человека. В связи с риском развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, применение Спектрилы во время кормления грудью должно быть прекращено.

Фертильность

Данные о воздействии аспарагиназы на фертильность человека отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Спектрила оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами, в частности, за счет своего возможного действия на нервную систему и желудочно-кишечный тракт (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Первичная токсичность аспарагиназы обусловлена иммунологическими реакциями, вызванными воздействием бактериального белка. Реакции гиперчувствительности могут варьировать от транзиторной гиперемии или сыпи и крапивницы до бронхоспазма, ангионевротического отека и анафилаксии.

Помимо этого, при лечении аспарагиназой возможны нарушения в тех системах органов, для которых характерен высокий уровень продукции белка. Снижение образования белка может привести в первую очередь к печеночной недостаточности, острому панкреатиту, снижению выработки инсулина с гипергликемией, снижению выработки факторов коагуляции (в частности, фибриногена и антитромбина III), что ведет к нарушениям свертываемости крови (тромбоз, кровотечение), и снижению продукции липопротеинов, что ведет к гипертриглицеридемии.

Самые серьезные нежелательные реакции Спектрилы представляют собой тяжелые реакции гиперчувствительности, например, анафилактический шок (редко), тромбоэмболические осложнения (часто), острый панкреатит (часто) и тяжелые гепатотоксические проявления, например, желтуха, некроз печени, печеночная недостаточность (редко).

Наиболее часто (очень часто) наблюдаемыми нежелательными реакциями на Спектрилу являются реакции гиперчувствительности, гипергликемия, гипоальбуминемия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отек, утомляемость и отклонения в лабораторных показателях (уровнях трансаминаз, билирубина, липидов крови, показателях свертываемости крови).

Поскольку Спектрила обычно применяется в комбинированной терапии с другими противоопухолевыми средствами, дифференцировать ее нежелательные эффекты от нежелательных эффектов других лекарственных препаратов нередко бывает

затруднительно.

Табличный список нежелательных реакций

Сообщения о нежелательных реакциях, перечисленных в приведенной ниже таблице, были получены в результате клинических исследований применения Спектрилы у 125 детей с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом, а также по данным пострегистрационного применения других препаратов аспарагиназы, полученных из *E. coli*, у пациентов детского возраста и взрослых пациентов.

Нежелательные реакции распределены в группы по мере уменьшения частоты. В каждой группе с определенной частотой нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их тяжести.

Для обозначения частоты возникновения приводимых далее нежелательных реакций используются следующие градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000, включая отдельные сообщения); неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Таблица 1

Класс систем органов	**Частота и нежелательная реакция**
Инфекции и инвазии	*Неизвестно* Инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Часто* Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	*Очень часто* Гиперчувствительность, включая гиперемию, сыпь, гипотензию, отек/ангионевротический отек, крапивницу, одышку *Часто* Гиперчувствительность, включая бронхоспазм *Редко* Анафилактический шок
Нарушения со стороны эндокринной системы	*Очень редко* Вторичный гипотиреоз, гипопаратиреоз
Нарушения со стороны питания и обмена веществ	*Очень часто* Гипергликемия, гипоальбуминемия *Часто* Гипогликемия, снижение аппетита, потеря массы тела *Нечасто* Гиперурикемия, гипераммониемия *Редко* Диабетический кетоацидоз
Нарушения психики	*Часто* Депрессия, галлюцинации, спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто* Неврологические жалобы и симптомы, включая возбуждение, головокружение и бессонницу *Нечасто* Головные боли *Редко* Ишемический инсульт, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, судороги, нарушения сознания, в том числе кома

	Очень редко Тремор
Нарушения со стороны сосудов	*Часто* Тромбоз, в частности, тромбоз кавернозного синуса или тромбоз глубоких вен, кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Очень часто* Диарея, тошнота, рвота, боль в животе *Часто* Острый панкреатит *Редко* Геморрагический панкреатит, некротический панкреатит, паротит *Очень редко* Панкреатит с летальным исходом, псевдокиста поджелудочной железы
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Редко* Печеночная недостаточность с возможным летальным исходом, некроз печени, холестаз, желтуха *Неизвестно* Стеатоз печени
Системные нарушения и осложнения в месте введения	*Очень часто* Отек, утомляемость *Часто* Болевой синдром (боль в спине, суставах)
Влияние на результаты лабораторных исследований	*Очень часто* Повышение уровней трансаминаз, сывороточного билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови, активности липопротеинлипазы, уровней мочевины, аммиака лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, снижение уровней антитромбина III, фибриногена, холестерина в сыворотке крови, липропротеидов низкой плотности, общего белка *Часто* Повышение содержания амилазы, липазы, отклонения на электроэнцефалограмме (снижение активности в диапазоне альфа-волн, повышение активности в диапазоне тета- и дельта-волн)

<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>

Нарушения со стороны иммунной системы

Спектрила может индуцировать образование антител различных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgE). Эти антитела могут вызывать клинические проявления аллергических реакций, инактивировать ферментативную активность или ускорять выведение аспарагиназы.

Аллергические реакции могут проявляться гиперемией, сыпью, болью (боль в суставах, спине и животе), артериальной гипотензией, отеком/ангионевротическим отеком, крапивницей, одышкой, бронхоспазмом вплоть до анафилактического шока.

Вероятность возникновения аллергических реакций увеличивается с увеличением количества введенных доз; однако в очень редких случаях реакции могут возникать после введения первой дозы аспарагиназы. Большинство реакций гиперчувствительности на аспарагиназу наблюдается на более поздних этапах лечения (реиндукционная терапия, отсроченная интенсификация).

В клиническом исследовании у детей с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом (исследование MC-ASP.5/ALL) аллергические реакции наблюдались со следующей частотой (таблица 2):

Таблица 2: Частота аллергических реакций (MC-ASP.5/ALL; Группа для анализа безопасности)

Группы пациентов	**Спектрила**	**Аспарагиназа сравнения**
Количество пациентов	97	101
Аллергические реакции в течение 12 часов после инфузии аспарагиназы во время индукционного лечения	2 (2.1%)	5 (5.0%)
Любое аллергическое явление* в течение 24 часов после инфузии аспарагиназы во время индукционного лечения	16 (16%)	24 (24%)
**Включая все аллергические реакции в течение 12 часов после инфузии аспарагиназы и все нежелательные явления с терминами CTCAE, такие как обморок, гипотензия, сыпь, гиперемия, зуд, одышка, реакции в месте инъекции или обструкция дыхательных путей в течение 24 часов после инфузии аспарагиназы.*		

Ни у одного из 12 детей младше 1 года не наблюдались аллергические реакции во время лечения Спектрилой (исследование MC-ASP.6/INF).
В случае появления аллергических реакций применение Спектрилы следует немедленно прекратить (см. раздел 4.4).
Иммуногенность
В исследовании у детей/подростков в возрасте 1 - 18 лет с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом (исследование MC-ASP.5/ALL) на 33 день индукционной терапии у 10 пациентов группы, в которой вводили Спектрилу (10.3 %), и у 9 пациентов контрольной группы (8.9 %) были обнаружены антитела к аспарагиназе, как минимум, при одном измерении.
У сравнительно одинаковой части пациентов в обеих группах антитела к аспарагиназе (Спектрила 54.6 % по сравнению с контрольной *E.coli*-аспарагиназой 52.5 %) были обнаружены перед началом фазы постиндукционной терапии. Максимальное образование антител к аспарагиназе произошло во временном промежутке между последней инфузией аспарагиназы индукционной терапии на 33 день и началом постиндукционной терапии на 79 день.
Во время лечения Спектрилой ни у одного из 12 младенцев в возрасте до 1 года не было обнаружено антител к аспарагиназе (исследование MC-ASP.6/INF).
Гипотиреоз
Имеются сообщения о развитии транзиторного вторичного гипотиреоза, вероятно, вызванного снижением уровня тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови из-за подавления продукции белка, индуцированного аспарагиназой.
Гипоальбуминемия
В результате нарушения продукции белка уровень сывороточного белка (особенно

альбумина) очень часто снижается у пациентов, получающих аспарагиназу (см. раздел 4.4). Вследствие гипоальбуминемии может возникать отек.

Дислипидемия

У пациентов, получающих аспарагиназу, очень часто наблюдаются легкие или умеренные изменения показателей липидов крови (например, повышение или понижение уровня холестерина, повышение уровня триглицеридов, повышение фракции липопротеидов очень низкой плотности и снижение фракции липопротеидов низкой плотности, повышение активности липопротеинлипазы), которые в большинстве случаев протекают без клинических проявлений. Сопутствующий прием глюкокортикоидов может быть отягощающим фактором. Однако в редких случаях сообщалось о тяжелой гипертриглицеридемии (триглицериды > 1000 мг/дл), что увеличивает риск развития острого панкреатита. Гиперлипидемию, ассоциированную с аспарагиназой, следует лечить в зависимости от ее тяжести и клинических проявлений.

Гипераммониемия

Сообщалось о редких случаях гипераммониемии у пациентов, которые лечились в соответствии с протоколами терапии, содержащими аспарагиназу, особенно если у пациентов дополнительно имелась печеночная недостаточность. В очень редких случаях сообщалось о тяжелой гипераммониемии, которая могла вызвать неврологические расстройства, такие как судороги и кома.

Гипергликемия и гипогликемия

Во время лечения аспарагиназой изменения эндокринной функции поджелудочной железы наблюдаются очень часто и проявляются преимущественно в виде гипергликемии. Эти реакции обычно носят транзиторный характер.

В редких случаях сообщалось о диабетическом кетоацидозе.

У пациентов, получавших аспарагиназу, гипогликемия обычно протекает без клинических симптомов. Механизм развития бессимптомной гипогликемии неизвестен.

Нарушения со стороны нервной системы

Нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, наблюдаемые у пациентов, получавших терапию по протоколам, содержащим аспарагиназу, включают изменения электроэнцефалограммы, судороги, головокружение, сонливость, кому и головную боль.

Причины развития данных расстройств нервной системы неизвестны. Возможно, потребуется исключить гипераммониемию и тромбоз синусовых вен.

В редких случаях во время терапии по протоколам, содержащим аспарагиназу, наблюдался синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота и/или рвота наблюдаются очень часто у пациентов, получающих лечение по протоколам, содержащим аспарагиназу, но обычно протекают в легкой форме. Также сообщалось об анорексии, болях в животе, диарее и потере веса.

Острый панкреатит развивается менее чем у 10% пациентов. В редких случаях возникает геморрагический или некротизирующий панкреатит. Имеются отдельные сообщения о летальных исходах. В доступной литературе имеются сообщения о нескольких случаях паротита, вызванного аспарагиназой.

Дети

Данные о безопасности Спектрилы у младенцев в возрасте до 1 года ограничены.

Взрослые и другие особые группы пациентов

У взрослых и детей наблюдается примерно одинаковый спектр нежелательных реакций, вызванных аспарагиназой, однако известно, что некоторые из этих нежелательных эффектов (например, тромбоэмболические явления) возникают с большей частотой у взрослых пациентов по сравнению с детьми.

Из-за более высокой частоты сопутствующих заболеваний, таких как печеночная и/или почечная недостаточность, пациенты старше 55 лет обычно переносят лечение

аспарагиназой хуже, чем пациенты детского возраста.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственных средств с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Республики Казахстан.
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

4.9 Передозировка
О случаях передозировки аспарагиназы с клиническими проявлениями не сообщалось. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое и поддерживающее.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
5.1 Фармакодинамические свойства
Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Аспарагиназа.
Код АТХ L01XX02
Механизм действия
Аспарагиназа гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммиака. В отличие от нормальных клеток лимфобластные опухолевые клетки обладают весьма ограниченной способностью синтеза аспарагина из-за значительно сниженной экспрессии аспарагинсинтетазы. Таким образом, им требуется аспарагин, который поступает из вне. Из-за вызванного аспарагиназой дефицита аспарагина в сыворотке крови белковый синтез в лимфобластных опухолевых клетках нарушается, в то же время в большинстве нормальных клеток он сохранен. Аспарагиназа может также быть токсичной для нормальных клеток, которые быстро делятся и в некоторой степени зависят от поступления экзогенного аспарагина.
Из-за градиента концентрации аспарагина между вне- и внутриклеточным пространством уровни аспарагина постепенно снижаются также во внеклеточном пространстве, например, в спинномозговой жидкости.
Фармакодинамические эффекты
В исследовании у детей с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом (исследование MC-ASP.4/ALL) было обнаружено, что сразу по завершении инфузии аспарагиназы средние концентрации аспарагина в сыворотке крови снижались с 40 мкМ (перед введением) до значений ниже предела количественного определения с помощью биоаналитической методики (< 0.5 мкМ). Средние концентрации аспарагина в сыворотке крови оставались ниже 0.5 мкМ, начиная с момента окончания первой инфузии аспарагиназы и на протяжении не менее трех дней после последней инфузии. После этого уровни аспарагина в сыворотке крови снова повышались и возвращались к нормальным значениям в течение 1–3 недель.
Помимо аспарагина, аспарагиназа также способна расщеплять аминокислоту глутамин до глутаминовой кислоты и аммиака, однако с намного меньшей эффективностью. Клинические исследования аспарагиназы обнаружили лишь умеренное воздействие на уровни глутамина с очень высокой межиндивидуальной вариабельностью. Сразу по окончании инфузии аспарагиназы уровни глутамина в сыворотке крови снижались не более чем на 50% от уровня глутамина перед введением, составляющего 400 мкМ, но

быстро, в течение нескольких часов, возвращались к нормальным значениям.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование у детей/подростков в возрасте 1–18 лет с впервые обнаруженным острым лимфобластным лейкозом

Эффективность и безопасность Спектрилы сравнивали с нативной аспарагиназой *E. coli* (референтный лекарственный препарат) в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании (исследование MC ASP.5/ALL; на основе протокола лечения острого лимфобластного лейкоза DCOG ALL10) у 199 детей и подростков в возрасте 1-18 лет с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом. Пациенты получали 5000 ЕД/м² аспарагиназы (Спектрила в сравнении с референтной аспарагиназой *E.coli*) на 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 и 33 дни индукционного лечения. После индукционного лечения пациенты продолжали лечение по схемам химиотерапии, которые включали дальнейшее лечение аспарагиназой.

Первичным ожидаемым результатом было определение количества пациентов с полным снижением аспарагина в сыворотке крови (определяемым как уровни аспарагина в сыворотке ниже нижнего предела количественного определения (<0.5 мкМ) во все временные точки, которые были измерены с 12-го по 33-й день) во время индукционного лечения. Целью исследования было продемонстрировать, что Спектрила не уступает референтной аспарагиназе *E. coli* в отношении ожидаемого первичного результата.

Результаты этого исследования обобщены в таблице 3:

Таблица 3: Результаты эффективности (MC-ASP.5/ALL; вся анализируемая выборка)

Экспериментальная группа	**Спектрила**	**Аспарагиназа сравнения**
Количество пациентов	98	101
Полное отсутствие аспарагина в сыворотке крови		
Да	93 (94.9%)	95 (94.1%)
Нет	2 (2.0%)	2 (2.0%)
Не подлежит оценке	3 (3.1%)	4 (4.0%)
Разница (95% CI[a]); P значение[b]	0.8% (-6.25%; 8.04%); P = 0.0028	
Полное исчезновение аспарагина в спинномозговой жидкости		
Да[c]	82 (83.7%)	88 (87.1%)
Нет	1 (1.0%)	6 (5.9%)
Не подлежит оценке	15 (15.3%)	7 (6.9%)
Разница (95% CI[a])	-3.5% (-13.67%; 6.58%)	
Показатель полной ремиссии в конце индукционного лечения		
Да	90 (91.8%)	97 (96.0%)
Нет	2 (2.0%)	2 (2.0%)
Не подлежит оценке / неизвестно	6 (6.1%)	2 (2.0%)
Разница (95% CI[a])	-4.2% (-11.90%; 2.81%)	
Статус минимальной резидуальной болезни (МРБ) в конце индукционного лечения		
МРБ негативный	29 (29.6%)	32 (31.7%)
МРБ позитивный	63 (64.3%)	60 (59.4%)
Не подлежит оценке / неизвестно	6 (6.1%)	9 (8.9%)
Разница (95% CI[a])	-2.1% (-14.97%; 10.84%)	

Экспериментальная группа	Спектрила	Аспарагиназа сравнения
CI = доверительный интервал; [a] *Безусловный точный доверительный интервал основанный на Chan и Zhang* [b] *Безусловный точный критерий отсутствия неполноценности биномиальных различий, основанный на ограниченных оценках максимальной вероятности.* [c] *Пациенты считались ответившими на лечение, если уровень аспарагина в спинномозговой жидкости на 33-й день протокола были ниже нижнего предела количественной оценки.*		

Во время индукционного лечения аспарагиназой типичные нежелательные реакции, такие как повышение активности печеночных ферментов/билирубина (≥ CTCAE III класса: 44.3% против 39.6%), кровотечение или тромбоэмболия (≥ CTCAE II класса: 2.1% против 4.0%) и нейротоксичность (≥ CTCAE III класса: 4.1% по сравнению с 5.9%) наблюдались с сопоставимой частотой в обеих группах (Спектрила по сравнению с референтным препаратом).

Исследование у младенцев с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом

В неконтролируемом клиническом исследовании (исследование MC-ASP.6/INF) 12 младенцев (средний возраст [диапазон] на момент первой инфузии 6 месяцев [0,5–12,2 месяца]) с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом получали лечение Спектрилой в рамках протокола INTERFANT 06. Пациенты получали аспарагиназу в дозе 10 000 МЕ/м² с коррекцией на текущий возраст пациента на момент введения (< 6 месяцев – 6 700 МЕ/м²; 6–12 месяцев – 7 500 МЕ/м²; > 12 месяцев – 10 000 МЕ/м²) на 15, 18, 22, 25, 29 и 33 дни индукционного лечения. Уменьшение аспарагина в сыворотке было полным у 11 из 12 пациентов (92%). После индукционного лечения все 12 пациентов (100%) вышли в полную ремиссию.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры Спектрилы были определены у 7 взрослых пациентов после внутривенной инфузии в дозе 5000 МЕ/м².

Абсорбция

Аспарагиназа не всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому Спектрила должна вводиться внутривенно.

Распределение

Аспарагиназа распределяется, главным образом, во внутрисосудистом русле. Средний объем распределения (стандартное отклонение, SD) в равновесном состоянии (V_{dss}) составил 2.47 л (0.45 л).

Аспарагиназа, по-видимому, не проникает через гематоэнцефалический барьер в пределах определения.

Средние концентрации (диапазон) аспарагиназы в сыворотке крови составили 2324 МЕ/л (1625–4819 МЕ/л). Максимальной (C_{max}) концентрации в сыворотке крови аспарагиназа достигает приблизительно через 2 часа после окончания инфузии.

После повторных введений аспарагиназы в дозе 5000 МЕ /м^2 в режиме дозирования каждый третий день минимальная активность аспарагиназы в сыворотке крови колебалась от 108 до 510 МЕ /л.

Биотрансформация

Метаболизм аспарагиназы не известен, однако считается, что он происходит за счет деградации в ретикулогистиоцитарной системе, а также под воздействием сывороточных протеаз.

Выведение

Период полувыведения аспарагиназы из сыворотки крови составляет 25.8±9.9 ч с диапазоном от 14.2 до 44.2 ч.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие
В клинических исследованиях с применением аспарагиназы у большинства пациентов был достигнут уровень активности аспарагиназы в сыворотке выше 100 МЕ/л, что почти всегда коррелировало с полной элиминацией аспарагина из сыворотки крови и спинномозговой жидкости. Полная элиминация аспарагина из сыворотки крови и спинномозговой жидкости обычно происходила даже у тех нескольких пациентов, активность аспарагиназы в сыворотке крови которых составляла 10–100 МЕ /л.
Дети
Фармакокинетические параметры после введения Спектрилы в дозе 5000 МЕ/м^2 были определены у 14 детей и подростков (в возрасте 2–14 лет) с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом. Результаты исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4: Фармакокинетические параметры лекарственного препарата Спектрила у 14 детей/подростков

Параметр	**Медиана (диапазон)**
Площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC_{0-72h})	60165 (38627–80764) МЕ*ч/л
Максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max})	3527 (2231–4526) МЕ/л
Время до достижения C_{max}	0 (0–2) ч
Период полувыведения	17.33 (12.54–22.91) ч
Общий клиренс	0.053 (0.043–0.178) л/ч
Объем распределения	0.948 (0.691–2.770) л

Средние значения наименьшей активности аспарагиназы в сыворотке крови были определены у 81 ребенка и подростка с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом через три дня после инфузии аспарагиназы (непосредственно перед запланированным введением следующей дозы) в рамках индукционной терапии: они колебались от 168 до 184 МЕ/л (исследование MC-ASP.5/ALL).
Определены значения наименьшей активности аспарагиназы в сыворотке крови у 12 детей (в возрасте от рождения до 1 года) с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом (исследование MC-ASP.6/INF). Средние значения (диапазон) наименьшей активности аспарагиназы в сыворотке крови на 18, 25 и 33 дни составили 209 (42–330) МЕ/л, 130 (6 – 424) МЕ/л и 32 (1–129) МЕ/л, соответственно. Более низкая средняя активность аспарагиназы на 33 день в сравнении с результатами двух предыдущих измерений частично объяснялась тем, что этот последний образец сыворотки крови был получен через 4 дня после последней инфузии аспарагиназы, в то время как в других случаях - через 3 дня.

5.3 Данные доклинической безопасности
Доклинические исследования токсичности повторных доз и фармакологические исследования безопасности на крысах не выявили особой опасности для человека, за исключением небольшого, но выраженного салуретического эффекта в дозах ниже рекомендуемой дозы для пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Кроме того, значение pH мочи и относительная масса почек были увеличены при воздействии, которое считалось значительно превышающим дозу максимального воздействия на человека, что указывает на его незначительное влияние для клинического применения.
Опубликованные данные по аспарагиназе свидетельствуют о том, что мутагенный, кластогенный и канцерогенный потенциал аспарагиназы незначителен.
Аспарагиназа вызывала увеличение частоты пороков развития (включая пороки развития центральной нервной системы, сердца и костной системы) и гибель плода в дозах, которые аналогичны или превышают рекомендуемые клинически (в расчете на

МЕ/м²) у некоторых видов животных, включая мышей, крыс и/или кроликов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

6.2 Несовместимость

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе 4.2.

6.3 Срок годности

4 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флакон в картонной коробке с целью предотвращения попадания света при температуре 2°C-8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован незамедлительно. Если препарат не использован незамедлительно, медицинские сотрудники несут ответственность за условия и длительность хранения, которое обычно не должно превышать 24 часа при хранении при температуре 2 – 8 ˚C, если только разведение не было проведено в стандартных асептических условиях.

6.5 Форма выпуска и упаковка

Бесцветный стеклянный флакон вместимостью 20 мл (стекло типа I ЕФ), укупоренный бутилкаучуковой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с полимерной защитной крышкой, содержащий 10000 МЕ r-L-аспарагиназы.

По 1 флакону помещают в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с правилами, утвержденными в лечебном учреждении.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ
Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
Телефон: +49 4103 8006 0
Факс: +49 4103 8006 100
Электронный адрес: contact@medac.de

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Wedel pharma», г. Алматы, 050060, улица Манаша Козыбаева 8, офис 54, телефон: +7 7273957026, эл. адрес: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№023946

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 30.11.2018
Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 05.09.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте http://www.ndda.kz