

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spectrila 10 000 U pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder 10 000 U asparaginase*.
Etter rekonstitusjon inneholder hver ml oppløsning 2500 U asparaginase.

1 enhet (U) er definert som mengden av enzym som er nødvendig for å frigi ett mikromol ammoniakk pr. minutt ved pH 7,3 og 37 °C.

*Produsert i *Escherichia coli*-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Spectrila er indisert som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos pediatriske pasienter fra fødsel til 18 års alder og hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Spectrila bør foreskrives og administreres av leger og helsepersonell med erfaring i bruk av antineoplastiske midler. Det bør kun gis på sykehus hvor nødvendig opplivningsutstyr er tilgjengelig.

Dosering

Spectrila blir vanligvis brukt som del av kombinasjonsprotokoller for kjemoterapi sammen med andre antineoplastiske midler (se også pkt. 4.5).

Voksne og barn over 1 år

Den anbefalte intravenøse dosen av asparaginase er 5000 enheter pr. kvadratmeter (U/m²) kroppsoverflate (BSA) hver tredje dag.

Behandlingen kan overvåkes basert på laveste asparaginaseaktivitet i serum målt tre dager etter administrering av Spectrila. Dersom verdien for asparaginaseaktivitet ikke når ønsket nivå, kan bytte til et annet asparaginasepreparat vurderes (se pkt. 4.4).

Barn 0 – 12 måneder

Basert på begrensede data er anbefalte doser til spedbarn som følger:

- alder under 6 måneder: 6700 U/m² BSA,
- alder 6 – 12 måneder: 7500 U/m² BSA

Data om effekt og sikkerhet av Spectrila hos voksne er begrenset.

Data om effekt og sikkerhet av Spectrila i behandlingsfasene etter induksjon er svært begrenset.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Spectrila bør imidlertid ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Begrensede data er tilgjengelige for behandling av pasienter over 65 år.

Administrasjonsmåte

Spectrila er kun til administrasjon ved intravenøs infusjon.

Den daglige mengden med Spectrila som er nødvendig pr. pasient kan fortynnes til endelig volum med 50–250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Den fortynnete oppløsningen med asparaginase kan infunderes i løpet av 0,5 til 2 timer.

Asparaginase må ikke administreres som en bolusdose.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, nativ (ikke-pegylert) *E. coli*-asparaginase eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pankreatitt.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 ganger øvre normalverdi [ULN], transaminaser > 10 ganger ULN).
- Eksisterende, kjent koagulopati (f.eks. hemofili).
- Anamnese med pankreatitt, alvorlig blødning eller alvorlig trombose ved tidligere asparaginasebehandling.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generell informasjon og overvåking

Følgende livstruende situasjoner kan oppstå under behandling med asparaginase hos pasienter i alle aldersgrupper:

- akutt pankreatitt
- levertoksisitet
- anafylaksi
- koagulasjonsforstyrrelser, inkludert symptomatisk trombose i forbindelse med bruk av sentrale venekatetre
- hyperglykemiske tilstander

Før behandlingen startes opp bør bilirubin, levertransaminaser og koagulasjonsparametere (f.eks. partiell tromboplastintid [PTT], protrombintid [PT], antitrombin III og fibrinogen) fastslås. Etter administrasjon av asparaginase anbefales nøye overvåking av bilirubin, levertransaminaser, sukker i blod/urin, koagulasjonsparametere (f.eks. PTT, PT, antitrombin III, fibrinogen og D-dimer), amylase, lipase, triglyserider og kolesterol.

Akutt pankreatitt

Behandling med asparaginase bør seponeres hos pasienter som utvikler akutt pankreatitt. Akutt pankreatitt utvikles hos mindre enn 10 % av pasientene. I sjeldne tilfeller oppstår hemoragisk eller nekrotiserende pankreatitt. Det har vært enkeltvis rapporter om fatal utgang. Kliniske symptomer omfatter magesmerter, kvalme, oppkast og anoreksi. Serumamylase og lipase er vanligvis forhøyet selv om de hos noen pasienter kan være normale på grunn av nedsatt proteinsyntese. Pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi har økt risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Disse pasientene skal ikke lenger behandles med asparaginase (se også pkt. 4.3 og 4.8).

Levertoksisitet

I sjeldne tilfeller er alvorlig nedsatt leverfunksjon beskrevet, inkludert kolestase, ikterus, levernekrose og leversvikt med fatal utgang (se pkt. 4.8 og 4.5). Leverparametere bør overvåkes nøye før og under behandling med asparaginase.

Behandling med asparaginase skal avbrytes hvis pasientene utvikler alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 ganger øvre normalgrense [ULN];, transaminaser > 10 ganger ULN), alvorlig hypertriglyseridemi, hyperglykemi eller koagulasjonsforstyrrelser (f.eks. sinusvenetrombose, alvorlig blødning).

Allergi og anafylaksi

På grunn av risiko for alvorlige anafylaktiske reaksjoner skal asparaginase ikke administreres som en intravenøs bolusinjeksjon.

En foregående intrakutan test eller en liten intravenøs testdose kan anvendes. Ingen av disse prosedyrene vil imidlertid kunne forutsi nøyaktig hvilke pasienter som vil oppleve en allergisk reaksjon.

Dersom allergiske reaksjoner oppstår, må administrasjonen av asparaginase øyeblikkelig avbrytes, og egnet behandling gis, som kan omfatte antihistaminer og kortikosteroider.

Koagulasjonsforstyrrelser

På grunn av hemmingen av proteinsyntesen (reduert syntese av faktorene II, V, VII, VIII og IX, proteinene C og S, antitrombin III [AT III]) forårsaket av asparaginase, kan koagulasjonsforstyrrelser forekomme. Disse kan manifestere seg enten som trombose, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) eller blødning. Risikoen for trombose synes å være høyere enn risikoen for blødning. Det er også beskrevet symptomatiske tromboser relatert til bruk av sentrale venekatetre.

Omtrent halvparten av trombotiske hendelser finner sted i cerebrale blodkar. Sinusvenetrombose kan forekomme. Iskemiske slag er sjeldne.

Ervervede eller genetisk reduserte fysiologiske koagulasjonshemmere (protein C, protein S, antitrombin) er også beskrevet i forhold til karkomplikasjoner.

Hyppig evaluering av koagulasjonsparametere er viktig før og under behandling med asparaginase. Ekspertråd bør søkes i tilfeller hvor AT III er redusert.

Hyperglykemiske tilstander

Asparaginase kan indusere hyperglykemi som følge av redusert insulinproduksjon. I tillegg kan det redusere utskillelsen av insulin fra pankreatiske beta-celler og svekke funksjonen til insulinreseptorer. Syndromet er vanligvis selvbegrensende. I sjeldne tilfeller kan det imidlertid føre til diabetisk

ketoacidose. Samtidig behandling med kortikosteroider bidrar til denne effekten. Sukkernivået i serum og urin bør overvåkes regelmessig og behandles basert på klinisk behov.

Antineoplastiske midler

Asparaginase-indusert tumorcelledestruksjon kan frigjøre store mengder urinsyre og forårsake hyperurikemi. Samtidig administrasjon av andre antineoplastiske legemidler bidrar til denne effekten. Aggressiv alkalisering og bruk av allopurinol kan forhindre uratnefropati.

Glukokortikoider

Det ble observert en større tromboserisiko under induksjonsbehandling med asparaginase og prednison hos barn med en genetisk protrombotisk risikofaktor (faktor V G1691A-mutasjoner, protrombin G20210A-variasjon, metylenetetrahydrofolatreduktase [MTHFR] T677T-genotype, økt lipoprotein A, hyperhomocysteinemi).

Prevensjonsmidler

Kvinner som kan bli gravide må bruke effektive prevensjonsmetoder mens de behandles med asparaginase og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Da en indirekte interaksjon mellom komponenter i oral prevensjon og asparaginase ikke kan utelukkes, anses ikke orale prevensjonsmidler tilstrekkelig sikre i en slik klinisk situasjon (se pkt. 4.6).

Philadelphia-kromosompositive pasienter

Effekt og sikkerhet av Spectrila har ikke blitt fastslått hos Philadelphia-kromosompositive pasienter.

Anbefalte kontrollundersøkelser for pasienter i alle aldersgrupper

Asparaginaseaktivitet

Måling av aktivitetsnivået av asparaginase i serum eller plasma kan foretas for å utelukke akselerert reduksjon av asparaginaseaktivitet. Nivået bør helst måles tre dager etter siste administrasjon av asparaginase, dvs. vanligvis rett før neste dose med asparaginase blir gitt. Lavt aktivitetsnivå av asparaginase ledsages ofte av forekomst av anti-asparaginase-antistoffer. I slike tilfeller bør bytte til et annet asparaginasepreparat vurderes. Det bør først søkes ekspertråd.

Hypoalbuminemi

Som en følge av redusert proteinsyntese, er det svært vanlig med en reduksjon av proteinnivået (særlig albumin) i serum hos pasienter som behandles med asparaginase. Siden serumprotein er viktig for binding og transportfunksjonen for noe virkestoffer, bør nivået av serumprotein overvåkes regelmessig.

Hyperammonemi

Plasmanivået av ammoniakk bør fastslås hos alle pasienter med uforklarlige nevrologiske symptomer eller alvorlig og langvarig oppkast. Ved hyperammonemi med alvorlige kliniske symptomer skal det igangsettes terapeutiske og farmakologiske tiltak for hurtig reduksjon av plasmanivået av ammoniakk (f.eks. proteinrestriksjoner og hemodialyse), reversering av katabolske tilstander og økt fjerning av nitrogenholdige avfallsstoffer, og ekspertråd bør søkes.

Reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom

Reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS) kan i sjeldne tilfeller forekomme under behandling med alle asparaginasepreparater (se pkt. 4.8). Ved magnetresonanstomografi (MR) kjennetegnes dette syndromet ved reversible (fra et par dager til måneder) lesjoner/ødemer, primært i den bakre delen av hjernen. Symptomer på RPLS omfatter hovedsakelig økt blodtrykk, krampeanfall, hodepine, endringer i mental status og akutte synsforstyrrelser (primært kortikal blindhet eller

homonym hemianopsi). Det er uklart hvorvidt RPLS forårsakes av asparaginase, samtidig behandling eller underliggende sykdommer.

RPLS skal behandles symptomatisk, inkludert tiltak for å behandle eventuelle kramper. Seponering eller dosereduksjon av samtidig administrerte immunsuppressive legemidler kan være nødvendig. Ekspertråd bør søkes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Generelt

Asparaginase kan øke toksisiteten av andre legemidler gjennom påvirkningen av leverfunksjonen, f.eks. økt levertoksitet med potensielt levertoksiske legemidler, økt toksitet av legemidler som metaboliseres av leveren eller er bundet til plasmaproteiner og endret farmakokinetikk og farmakodynamikk for legemidler som er bundet til plasmaproteiner. Derfor skal det utvises forsiktighet hos pasienter som bruker andre legemidler som metaboliseres av leveren. Leverparametere bør overvåkes når potensielt levertoksiske legemidler gis samtidig med asparaginase (se pkt. 4.4 og 4.8).

Myelosuppressive midler

Under behandling med regimer som inneholder asparaginase, kan myelosuppresjon, som potensielt kan påvirke alle de tre myeloide cellelinjene (erytrocytter, leukocyter, trombocyter), og infeksjoner oppstå. Samtidig behandling med myelosuppressive legemidler og legemidler som er kjent for å forårsake infeksjoner er viktige bidragsfaktorer, og pasientene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på myelosuppresjon og infeksjon (se pkt. 4.8).

Vinkristin

Toksisiteten til vinkristin kan være additiv til den som følger asparaginase hvis begge midlene gis samtidig. Derfor bør vinkristin gis 3 til 24 timer før administrasjon av asparaginase for å redusere toksisiteten til et minimum.

Glukokortikoider og/eller antikoagulantia

Samtidig bruk av glukokortikoider og/eller antikoagulantia og asparaginase kan øke risikoen for en endring av koagulasjonsparametere (se pkt. 4.4).

Dette kan øke tendensen til blødning (antikoagulantia) eller tromboser (glukokortikoider). Det er derfor nødvendig å utvise forsiktighet når antikoagulantia (f.eks. kumarin, heparin, dipyridamol, acetylsalisylsyre og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler) eller glukokortikoider gis samtidig.

Metotreksat (MTX)

Det er vist at hemming av proteinsyntesen, sekundært til asparaginase-indusert depleksjon av asparagin, reduserer den cytotoxiske effekten av MTX som krever celledivisjon for antineoplastisk aktivitet. Denne antagonismen kan observeres hvis asparaginase administreres før eller samtidig med metotreksat. Omvendt blir antitumoreffektene av metotreksat forsterket når asparaginase administreres 24 timer etter behandling med metotreksat. Det er vist at dette regimet reduserer gastrointestinale og hematologiske effekter av metotreksat.

Cytarabin

Laboratoriedata *in vitro* og *in vivo* indikerer at effekten av høydose cytarabin reduseres ved foregående administrasjon av asparaginase. Men når asparaginase ble gitt etter cytarabin, ble det observert en synergistisk effekt. Denne effekten var mest fremtredende med et behandlingsintervall på ca. 120 timer.

Vaksinasjon

Samtidig vaksinasjon med levende vaksiner øker risikoen for alvorlig infeksjon. Immunisering med levende vaksiner bør derfor finne sted tidligst 3 måneder etter at behandlingsforløpet mot leukemi er fullført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon og unngå å bli gravide mens de behandles med kjemoterapi som omfatter asparaginase og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Da en indirekte interaksjon mellom komponenter i oral prevensjon og asparaginase ikke kan utelukkes, anses ikke orale prevensjonsmidler tilstrekkelig sikre i en slik klinisk situasjon. Det bør brukes en annen metode enn orale prevensjonsmidler hos fertile kvinner (se pkt. 4.4).

Menn bør bruke effektive prevensjonsmetoder og frarådes å gjøre en kvinne gravid mens de får asparaginase og i 4 måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av asparaginase hos gravide kvinner. Det er ikke foretatt reproduksjonsstudier av dyr med asparaginase, men studier med asparaginase på mus, rotte, kylling og kanin har vist embryotoksiske og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen, bør Spectrila ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med asparaginase.

Amming

Det er ukjent om asparaginase blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Da potensielt alvorlige bivirkninger kan oppstå hos spedbarn som ammes, bør Spectrila seponeres under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av asparaginase på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Spectrila har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, spesielt gjennom den potensielle effekten på nevrologiske og gastrointestinale organsystemer (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den primære toksisiteten til asparaginase er en følge av immunologiske reaksjoner, forårsaket av eksponering overfor det bakterielle proteinet. Overfølsomhetsreaksjoner kan være alt fra forbigående rødme eller utslett og urtikaria til bronkospasme, angioødem og anafylaksi.

I tillegg kan behandling med asparaginase føre til forstyrrelser i organsystemer med høyt nivå av proteinsyntese. Redusert proteinsyntese kan hovedsakelig føre til nedsatt leverfunksjon, akutt pankreatitt, redusert insulinproduksjon med hyperglykemi, nedsatt produksjon av koagulasjonsfaktorer (spesielt fibrinogen og antitrombin III) som fører til koagulasjonsforstyrrelser (trombose, blødning) og nedsatt produksjon av lipoproteiner som fører til hypertriglyseridemi.

De alvorligste bivirkningene av Spectrila omfatter alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som anafylaktisk sjokk (sjeldne), tromboemboliske hendelser (vanlige), akutt pankreatitt (vanlige) og alvorlig levertoksisitet, f.eks. gulsott, levernekrose, leversvikt (sjeldne).

De hyppigst (svært vanlige) observerte bivirkningene av Spectrila omfatter overfølsomhetsreaksjoner, hyperglykemi, hypoalbuminemi, kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter, ødem, fatigue (tretthet) og endringer i laboratorieparametere (f.eks. transaminaser, bilirubin, blodlipider, koagulasjonsparametere).

Siden Spectrila vanligvis brukes i kombinasjonsbehandling med andre antineoplastiske midler, er det ofte vanskelig å skille mellom bivirkningene fra andre legemidler.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, listet opp i tabell 1, er samlet fra kliniske studier med Spectrila hos 125 barn med nylig diagnostisert akutt lymfoblastisk leukemi samt erfaringer etter markedsføring med andre *E. coli*-deriverte asparaginasepreparater hos barn og ungdom.

Bivirkninger under overskriftene er rangert etter frekvens, med de hyppigste først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvensene i denne tabellen er definert etter følgende inndeling:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1

Organklassesystem	Frekvens og bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Ikke kjent Infeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), anemi, leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige Overfølsomhet, inkludert rødme, utslett, hypotensjon, ødem/angioødem, urtikaria, dyspné Vanlige Overfølsomhet, inkludert bronkospasme Sjeldne Anafylaktisk sjokk
Endokrine sykdommer	Svært sjeldne Sekundær hypotyreose, hypoparatyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Hyperglykemi, hypoalbuminemi Vanlige Hypoglykemi, nedsatt appetitt, vekttap Mindre vanlige Hyperurikemi, hyperammonemi Sjeldne Diabetisk ketoacidose

Organklassesystem	Frekvens og bivirkning
Psykiatriske lidelser	Vanlige Depresjon, hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Nevrologiske tegn og symptomer, inkludert uro, svimmelhet og somnolens Mindre vanlige Hodepine Sjeldne Iskemisk slag, reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS), kramper, bevissthetsforstyrrelser, inkludert koma Svært sjeldne Skjelving
Karsykdommer	Vanlige Trombose, særlig kavernøs sinustrombose eller dyp venetrombose, blødning
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerter Vanlige Akutt pankreatitt Sjeldne Hemoragisk pankreatitt, nekrotiserende pankreatitt, parotitt Svært sjeldne Pankreatitt med dødelig utgang, pankreatisk pseudocyste
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne Leversvikt med potensiell dødelig utgang, levernekrose, kolestase, gulsott Ikke kjent Leversteatose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Ødem, fatigue (tretthet) Vanlige Smerter (ryggsmerter, leddsmerter)
Undersøkelser	Svært vanlige Økning av transaminaser, bilirubin i blodet, alkalisk fosfatase i blodet, kolesterol og triglyserider i blodet, very-low-density lipoprotein (VLDL), lipoprotein-lipase-aktivitet, urea i blodet, ammoniakk, laktasedehydrogenase (LDH) i blodet Reduksjon av antitrombin III, fibrinogen i blodet, kolesterol i blodet, low-density lipoprotein (LDL), totalprotein Vanlige Økning av amylase, lipase, unormalt elektroencefalogram (EEG) (reduisert alfabølgeaktivitet, økt theta- og deltabølgeaktivitet)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet

Spectrila kan indusere antistoffer av ulike immunglobulinklasser (IgG, IgM, IgE). Disse antistoffene kan indusere kliniske allergiske reaksjoner, inaktivere den enzymatiske aktiviteten eller akselerere eliminasjon av asparaginase.

Allergiske reaksjoner kan manifestere seg som rødme, utslett, smerter (leddsmerter, ryggmerter, abdominalsmerter), hypotensjon, ødem/angioødem, urtikaria, dyspné, bronkospasme opptil anafylaktisk sjokk.

Sannsynligheten for forekomst av allergiske reaksjoner øker med antall administrerte doser, men i svært sjeldne tilfeller kan reaksjonene oppstå etter den første dosen med asparaginase.

De fleste overfølsomhetsreaksjonene på asparaginase ble observert under senere behandlingsfaser (re-induksjonsbehandling, forsinket intensivering).

I en klinisk studie med barn med nydiagnostisert ALL (studie MC-ASP.5/ALL), ble følgende frekvenser av allergiske hendelser observert (tabell 2).

Tabell 2: Frekvens av pasienter med allergiske reaksjoner (MC-ASP.5/ALL; sikkerhetsanalysesett)

Behandlingsgruppe	Spectrila	Referanse-asparaginase
Antall pasienter	97	101
Allergiske reaksjoner innen 12 timer etter asparaginaseinfusjon under induksjonsbehandling	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Enhver allergisk hendelse* innen 24 timer etter asparaginaseinfusjon under induksjonsbehandling	16 (16 %)	24 (24 %)
<i>*Inkludert alle allergiske reaksjoner innen 12 timer etter asparaginaseinfusjon og alle bivirkninger med CTCAE-betegnelse synkope (besvimelse), hypotensjon, utslett, rødme, pruritus, dyspné, reaksjon på injeksjonsstedet eller luftveisobstruksjon innen 24 timer etter asparaginaseinfusjon</i>		

Ingen allergiske reaksjoner ble observert hos 12 spedbarn < 1 år under behandling med Spectrila (studie MC-ASP.6/INF).

Dersom det oppstår allergiske symptomer, skal administrasjonen av Spectrila seponeres øyeblikkelig (se pkt. 4.4).

Immunogenitet

I studien med barn/ungdom i alderen 1–18 år med *de novo* ALL (studie MC-ASP.5/ALL), ble det på dag 33 av induksjonsbehandling målt at 10 pasienter i Spectrilagruppen (10,3 %) og 9 i referansegruppen (8,9 %) var positive for anti-asparaginase-antistoffer ved minst ett tidspunkt.

En sammenlignbar andel av pasienter i begge grupper utviklet anti-asparaginase-antistoffer før oppstart av behandlingsfasen etter induksjon (Spectrila 54,6 % vs. referanse *E. coli*-asparaginase 52,5 %). Mesteparten av anti-asparaginase-antistoffene ble utviklet i tiden mellom siste asparaginaseinfusjon på dag 33 og oppstart av behandling etter induksjon på dag 79.

Det ble ikke påvist anti-asparaginase-antistoffer hos noen av de 12 spedbarna < 1 år under behandling med Spectrila (studie MC-ASP.6/INF).

Hypotyreose

Det finnes rapporter om forbigående sekundær hypotyreose, antageligvis på grunn av en reduksjon av det tyroksinbindende globulinet i serum som følge av asparaginase-indusert proteinsyntesehemming.

Hypoalbuminemi

Som en følge av redusert proteinsyntese, er det svært vanlig med en reduksjon av proteinnivået (særlig albumin) i serum hos pasienter som behandles med asparaginase (se pkt. 4.4). Ødem kan oppstå som en følge av hypoalbuminemi.

Dyslipidemi

Lette til moderate endringer av blodlipidverdier (f.eks. økt eller redusert kolesterol, økte triglyserider, økt VLDL-fraksjon og redusert LDL, økt lipoprotein-lipase-aktivitet) blir ofte observert hos pasienter som behandles med asparaginase. De fleste tilfellene er uten kliniske symptomer. Samtidig behandling med glukokortikoider kan være en bidragsfaktor. I sjeldne tilfeller er imidlertid alvorlig hypertriglyseridemi (triglyserider > 1000 mg/dl) rapportert, som øker sjansen for utvikling av akutt pankreatitt. Asparaginaseassosiert hyperlipidemi bør behandles avhengig av alvorlighetsgraden og av kliniske symptomer.

Hyperammonemi

Hyperammonemi er mindre vanlig rapportert hos pasienter som behandles etter behandlingsprotokoller med asparaginase, særlig hvis pasientene også lider av nedsatt leverfunksjon. I svært sjeldne tilfeller er alvorlig hyperammonemi rapportert, som kan indusere nevrologiske forstyrrelser som f.eks. krampeanfall og koma.

Hyperglykemi og hypoglykemi

Endringer i endokrin pankreasfunksjon blir observert som svært vanlig under behandling med asparaginase og manifesterer seg hovedsakelig som hyperglykemi. Disse hendelsene er vanligvis forbigående.

I sjeldne tilfeller er diabetisk ketoacidose rapportert.

Hypoglykemi, som regel uten kliniske symptomer, er vanlig observert hos pasienter som behandles med asparaginase. Mekanismen som fører til denne reaksjonen er ukjent.

Nevrologiske sykdommer

Bivirkninger i sentralnervesystemet som er observert hos pasienter som behandles etter behandlingsprotokoller med asparaginase omfatter endringer av EEG, krampeanfall, svimmelhet, somnolens, koma og hodepine.

Årsakene til disse nevrologiske forstyrrelsene er uklare. Hyperammonemi og sinusvenetrombose må muligens utelukkes.

I sjeldne tilfeller er RPLS rapportert under behandling med regimer som omfatter asparaginase.

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme/oppkast er svært vanlig rapportert hos pasienter som behandles med behandlingsregimer som omfatter asparaginase, men det er vanligvis milde symptomer. Anoreksi, redusert appetitt, abdominalkramper, diaré og vekttap er også rapportert.

Akutt pankreatitt utvikles hos mindre enn 10 % av pasientene. I sjeldne tilfeller oppstår hemoragisk eller nekrotiserende pankreatitt. Det har vært enkeltvis rapporter om fatal utgang. Noen få tilfeller av asparaginase-indusert parotitt er rapportert i litteraturen.

Pediatrisk populasjon

Data vedrørende sikkerhet av Spectrila hos spedbarn < 1 år er begrenset.

Voksne og andre spesielle populasjoner

Kvalitativt blir de samme asparaginase-induserte legemiddelbivirkningene observert hos voksne og barn, men noen av disse bivirkningene (f.eks. tromboemboliske hendelser) er kjent for å forekomme hyppigere hos voksne pasienter enn hos den pediatrike populasjonen.

På grunn av høyere forekomst av komorbiditeter som nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon tolererer pasienter > 55 år vanligvis behandlingen med asparaginase dårligere enn pediatrike pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via (se nedenfor).

Direktoratet for medisinske produkter

Nettside: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering av asparaginase med kliniske symptomer. Det finnes intet spesifikt antidot. Behandlingen er symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X02

Virkningsmekanisme

Asparaginase hydrolyserer asparagin til asparaginsyre og ammoniakk. I motsetning til normale celler har lymfoblastiske celler en svært begrenset kapasitet for syntetisering av asparagin på grunn av signifikant redusert uttrykk av asparaginsyntetase. Derfor krever de asparagin som diffunderer fra de ekstracellulære omgivelsene. Som en følge av asparaginase-indusert deplesjon av asparagin i serum, blir proteinsyntesen i lymfoblastiske tumorceller forstyrret mens de fleste normale cellene ikke blir forstyrret. Asparaginase kan også være toksisk for normale celler som har hurtig celledeling og som til en viss grad er avhengige av eksogen tilførsel av asparagin.

På grunn av konsentrasjonsgradienten for asparagin mellom de ekstra- og intravaskulære rommene vil nivået av asparagin følgelig også reduseres i det ekstravaskulære rommet, f.eks. i cerebrospinalvæsken.

Farmakodynamiske effekter

I en klinisk studie av barn med *de novo* ALL (studie MC-ASP.4/ALL) ble det vist at umiddelbart etter avslutningen av infusjonen av asparaginase sank serumkonsentrasjonen av asparagin fra konsentrasjonen før dosering på ca. 40 mikromol til under den nedre kvantifiseringsgrensen for den bioanalytiske metoden (< 0,5 mikromol). Gjennomsnittskonsentrasjonen av asparagin i serum forble under < 0,5 mikromol fra umiddelbart etter avslutningen av den første infusjonen med asparaginase inntil minst tre dager etter siste infusjon. Deretter økte nivået av asparagin i serum igjen og var tilbake på normalt nivå i løpet av 1–3 uker.

I tillegg til asparagin kan asparaginase også spalte aminosyren glutamin til glutaminsyre og ammoniakk, men med mye mindre effekt. Kliniske studier med asparaginase har vist at

glutaminnivået bare blir moderat påvirket med en svært høy interindividuell variabilitet. Umiddelbart etter avsluttet infusjon med asparaginase sank serumnivået av glutamin med maksimalt 50 % fra nivået før dosering på ca. 400 mikroM, men kom hurtig tilbake til normalverdi i løpet av noen få timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie med barn/ungdom i alderen 1–18 år med de novo ALL

Effekt og sikkerhet av Spectrila ble sammenlignet med en nativ *E. coli*-asparaginase (referanselegemiddel) i en randomisert, dobbeltblindet klinisk studie (studie MC-ASP.5/ALL, basert på ALL-behandlingsprotokoll DCOG ALL10) med 199 barn/ungdommer i alderen 1–18 år med *de novo* ALL. Pasientene fikk 5000 U/m² asparaginase (Spectrila vs. en referanse *E. coli*-asparaginase) på dag 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 og 33 av induksjonsbehandlingen. Etter induksjonsbehandlingen fortsatte pasientene med behandling med kjemoterapiregimer som inkluderte videre behandling med asparaginaser.

Det primære endepunktet var pasientandelen med komplett deplesjon av asparagin i serum (definert som serumnivå av asparagin under den nedre grensen for kvantifisering (< 0,5 mikroM) på alle tidspunkter fra dag 12 opptil dag 33) under induksjonsbehandlingen. Målet med studien var å vise ikke-inferioritet av Spectrila i forhold til referansen *E. coli*-asparaginase med tanke på det primære endepunktet.

Resultatene fra denne studien er sammenfattet i tabell 3:

Tabell 3: Effektnesultater (MC-ASP.5/ALL; fullt analysesett)

Behandlingsgruppe	Spectrila	Referanse-asparaginase
Antall pasienter	98	101
Komplett deplesjon av asparagin i serum		
Ja	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
Nei	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Kunne ikke evalueres	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Differanse (95 % KI ^a); p-verdi ^b	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); p = 0,0028	
Komplett deplesjon av asparagin i CSF		
Ja ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
Nei	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
Kunne ikke evalueres	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Differanse (95 % KI ^a)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Andel med komplett remisjon ved slutten av induksjonsbehandling		
Ja	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
Nei	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Kunne ikke evalueres / ikke kjent	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Differanse (95 % KI ^a)	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
MRD-status ved slutten av induksjonsbehandling		
MRD-negativ	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
MRD-positiv	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
Kunne ikke evalueres / ikke kjent	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Differanse (95 % KI ^a)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	

Behandlingsgruppe	Spectrila	Referanse-asparaginase
Antall pasienter	98	101
<i>KI = konfidensintervall; CSF = cerebrospinalvæske; MRD = minimal restsykdom</i> <i>^a Ubetinget nøyaktig konfidensintervall basert på Chan og Zhang</i> <i>^b Ubetinget nøyaktig test av ikke-inferioritet for binomiale differanser basert på begrensede maksimalsannsynlighetsoverslag</i> <i>^c Pasientene ble vurdert som respondere dersom asparaginverdiene i CSF på protokolldag 33 var under den nedre grensen for kvantifisering.</i>		

Under induksjonsbehandling ble typiske bivirkninger med asparaginase som forhøyede leverenzymer/bilirubin ($\geq$ CTCAE grad III: 44,3 % vs. 39,6 %), blødning eller tromboembolisme ($\geq$ CTCAE grad II: 2,1 % vs. 4,0 %) og nevrotoksisitet ($\geq$ CTCAE grad III: 4,1 % vs. 5,9 %) observert med sammenlignbar hyppighet i begge grupper (Spectrila versus referanse).

Studie med spedbarn med de novo ALL

I en ikke-kontrollert klinisk studie (studie MC-ASP.6/INF), ble 12 spedbarn (median alder [område] på tidspunktet for første infusjon: 6 måneder [0,5–12,2 måneder]) med *de novo* ALL behandlet med Spectrila med INTERFANT-06-protokollen. Pasientene fikk asparaginase i dosen 10 000 U/m², justert til den aktuelle alderen på pasienten ved tidspunktet for administrasjon (< 6 måneder: 6700 U/m²; 6–12 måneder: 7500 U/m²; > 12 måneder: 10 000 U/m²) på dag 15, 18, 22, 25, 29, og 33 med induksjonsbehandling. Deplesjon av asparagin i serum var komplett hos 11 av 12 pasienter (92 %). Alle 12 pasienter (100 %) var i komplett remisjon etter induksjonsbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametere for Spectrila ble fastslått hos 7 voksne pasienter etter intravenøs infusjon av 5000 U/m².

Absorpsjon

Asparaginase blir ikke absorbert i mage-tarmkanalen, derfor må Spectrila gis intravenøst.

Distribusjon

Asparaginase blir hovedsakelig distribuert i det intravaskulære rommet. Gjennomsnittlig (standardavvik, SD) distribusjonsvolum ved steady state (V_{dss}) var 2,47 l (0,45 l).

Asparaginase synes ikke å penetrere blod/hjerne-barrieren i målbare mengder.

Median (område) maksimal serumkonsentrasjon av asparaginase-aktivitet 2324 U/l (1625–4819 U/l).

Maksimal (C_{max}) asparaginase-aktivitet i serum oppnådd med en forsinkelse på ca. 2 timer etter avsluttet infusjon.

Etter gjentatt administrasjon av asparaginase i en dose på 5000 U/m² hver tredje dag, var laveste asparaginase-aktivitet i serum i området 108 til 510 U/l.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av asparaginase er ikke kjent, men den antas å skje via degradering i det retikulo-histiocytiske systemet og ved hjelp av serumproteaser.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig $\pm$ SD terminal halveringstid (eliminasjonshalveringstid) for asparaginase-aktivitet i serum $25,8 \pm 9,9$ t, i området mellom 14,2 og 44,2 t.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I kliniske studier med asparaginase ble laveste asparaginase-aktivitet i serum større enn 100 U/l oppnådd hos de fleste pasientene, som nesten alltid korrelerte med en komplett deplesjon av asparagin i serum og cerebrospinalvæske (CSF). Selv de få pasientene med laveste nivåer av asparaginase-aktivitet i serum på 10 - 100 U/l opplevde vanligvis komplett deplesjon av asparagin i serum og CSF.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametere etter administrasjon av 5000 U/m² av Spectrila ble fastslått hos 14 barn/ungdommer (alder 2–14 år) med *de novo* ALL (studie MC-ASP.4/ALL). Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4: Farmakokinetiske parametere for Spectrila hos 14 barn/ungdommer

Parameter	Median (område)
Areal under kurven (AUC _{0-72t})	60 165 (38 627–80 764) U*t/l
Maksimal serumkonsentrasjon (C _{max})	3527 (2231–4526) U/l
Tid til C _{max}	0 (0–2) t
Halveringstid	17,33 (12,54–22,91) t
Total clearance	0,053 (0,043–0,178) l/t
Distribusjonsvolum	0,948 (0,691–2,770) l

Median laveste asparaginase-aktivitet i serum ble målt hos 81 barn/ungdommer med *de novo* ALL tre dager etter infusjon med asparaginase (rett før neste dose måtte gis) under induksjonsbehandlingen og var i området 168 til 184 U/l (studie MC-ASP.5/ALL).

Laveste aktivitetsnivåer i serum ble målt hos 12 spedbarn (alder fra nyfødt til 1 år) med *de novo* ALL (studie MC-ASP.6/INF). Median (område) for laveste asparaginase-aktivitet i serum på dagene 18, 25 og 33 var henholdsvis 209 (42–330) U/l, 130 (6–424) U/l, og 32 (1–129) U/l. Lavere median aktivitetsnivå på dag 33, sammenlignet med de forrige to målingene, skyldtes delvis det faktum at disse siste serumprøvene ble tatt 4 dager etter den siste infusjonen med asparaginase i stedet for tre dager ved de andre anledningene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske toksisitetsstudier ved gjentatt dosering og studier av sikkerhetsfarmakologi hos rotter indikerte ingen spesiell fare for mennesker, unntatt en liten, men signifikant salt drivende effekt ved doser under den anbefalte dosen for ALL-pasienter.

I tillegg økte pH-verdien i urinen og den relative vekten av nyrene ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Evidens fra publiserte data med asparaginase viser at det mutagene, klastogene og karsinogene potensialet til asparaginase er ubetydelig.

Asparaginase forårsaket en økning av forekomsten av misdannelser (inkludert i sentralnervesystemet og hjerte- og skjelettsystemet) samt fosterdød ved doser som tilsvarer eller er større enn de som foreslås klinisk (på grunnlag av U/m²) hos en rekke arter, inkludert mus, rotter og/eller kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Rekonstituert og fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 2 dager ved 2 °C–8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis produktet ikke brukes umiddelbart etter fortynning, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og –forhold før bruk. Dette bør vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst 20 ml hetteglass av glass (type I glass), lukket med butylgummipropp, aluminiumsforsegling og plastlokk som kan vippes av, inneholdende 10 000 enheter asparaginase.

Hver pakning inneholder enten 1 eller 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å løse opp pulveret skal 3,7 ml vann til injeksjonsvæsker sprøytes forsiktig mot innsiden av hetteglasset med en injeksjonssprøyte (ikke sprøyt direkte på eller inn i pulveret). Oppløsning av innholdet oppnås ved å dreie hetteglasset sakte rundt (unngå skumdannelse på grunn av risting). Den rekonstituerte oppløsningen kan være litt opaliserende.

Beregnet mengde asparaginase skal fortynnes ytterligere i 50 til 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2016
Dato for siste fornyelse: 24. september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

03/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.