

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spectrila 10000 U pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de pulbere conține asparaginază* 10000 unități.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține asparaginază 2500 unități.

O unitate (U) este definită drept cantitatea de enzimă necesară pentru eliberarea a un μ mol de amoniac pe minut la pH 7,3 și 37 °C.

*Produsă pe celule de *Escherichia coli*, prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spectrila este indicat drept componentă a tratamentului antineoplazic combinat pentru tratamentul leucemiei acute limfoblastice (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Spectrila trebuie prescris și administrat de către medici și personal din domeniul sănătății medical cu în administrarea medicamentelor antineoplazice. Acesta trebuie administrat numai într-un cadru spitalicesc în care este disponibil echipament adecvat de resuscitare.

Doze

Spectrila se utilizează, de obicei, ca parte a protocoalelor de chimioterapie combinată cu alte medicamente antineoplazice (vezi și pct. 4.5).

Adulți și copii și adolescenți cu vârsta mai mare de 1 an

Doza intravenoasă recomandată de asparaginază este de 5000 unități pe metru pătrat (U/m^2) de suprafață corporală, cu administrare o dată la trei zile.

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza nivelului minim de activitate a asparaginazei în ser, măsurat la trei zile după administrarea Spectrila. Dacă valorile activității asparaginazei nu ating valorile țintă, poate fi luată în considerare trecerea la un medicament diferit care conține asparaginază (vezi pct. 4.4).

Copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Pe baza unor date limitate, doza recomandată la sugari este următoarea:

- vârsta mai mică de 6 luni: 6700 U/m^2 suprafață corporală,
- vârsta 6-12 luni: 7500 U/m^2 suprafață corporală.

Datele privind eficacitatea și siguranța Spectrila la adulți sunt limitate.

Datele privind eficacitatea și siguranța Spectrila în fazele de tratament post-inducție sunt foarte limitate.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Cu toate acestea, Spectrila nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate privind tratamentul pacienților cu vârsta mai mare de 65 ani.

Mod de administrare

Spectrila este indicat pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă.

Cantitatea zilnică de Spectrila necesară pentru un pacient poate fi diluată într-un volum final de 50-250 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție perfuzabilă. Soluția diluată de asparaginază poate fi perfuzată pe o durată de 0,5-2 ore.

Asparaginaza nu trebuie administrată ca doză în bolus.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la orice medicament care conține asparaginază nativ (nepegilat) pe *E. coli* sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pancreatită.
- Insuficiență hepatică severă (bilirubină > 3 ori limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 10 ori LSN).
- Coagulopatie preexistentă cunoscută (de exemplu hemofilie).
- Antecedente de pancreatită, hemoragie severă sau tromboză severă la tratamentul anterior cu asparaginază.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Informații generale și monitorizare

Următoarele situații potențial letale pot apărea în cursul tratamentului cu asparaginază la pacienții din toate grupele de vârstă:

- pancreatită acută,
- hepatotoxicitate,
- anafilaxie,
- tulburări de coagulare, inclusiv tromboză simptomatică asociată cu utilizarea cateterelor venoase centrale,
- afecțiuni hiperglicemice.

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie determinate valorile bilirubinei, transaminazelor hepatice și ale parametrilor de coagulare (de exemplu timp de tromboplastină parțial [PTT], timp de protrombină [PT], antitrombină III și fibrinogen).

După administrarea oricărui medicament care conține asparaginază, se recomandă monitorizarea atentă a bilirubinei, transaminazelor hepatice, glicemiei/glucozei urinare, parametrilor de coagulare (de exemplu PTT, PT, antitrombină III, fibrinogen și D-dimeri), amilazei, lipazei, trigliceridelor și a colesterolului.

Pancreatită acută

Tratamentul cu asparaginază trebuie încetat la pacienții care dezvoltă pancreatită acută. Pancreatita acută a apărut la mai puțin de 10 % din pacienți. În cazuri rare, apare pancreatită hemoragică sau necrozantă. Au existat rapoartări izolate de deces. Simptomele clinice includ durere abdominală, greață, vărsături și anorexie. Valorile amilazei și lipazei plasmaticice sunt de obicei crescute, deși la unii pacienți pot fi normale, pe seama afectării sintezei proteinelor. Pacienții cu hipertrigliceridemie severă au un risc sporit de a dezvolta pancreatită acută.

Continuarea tratamentului cu orice asparaginază nu este indicată la acești pacienți (vezi și pct. 4.3 și 4.8).

Hepatotoxicitate

În cazuri rare, a fost descrisă o afectare hepatică severă, inclusiv colestază, icter, necroză hepatică și insuficiență hepatică soldate cu deces (vezi pct. 4.8 și 4.5). Parametrii hepatici trebuie monitorizați cu atenție anterior și pe durata tratamentului cu asparaginază.

Tratamentul cu asparaginază trebuie întrerupt dacă pacienții dezvoltă insuficiență hepatică severă [bilirubină > 3 ori limita superioară a normalului (LSN); transaminaze > 10 ori LSN], hipertrigliceridemie severă, hiperglicemie sau tulburare de coagulare (de exemplu tromboză a sinusurilor venoase, hemoragie severă).

Alergie și anafilaxie

Din cauza riscului de reacții anafilactice severe, asparaginaza nu trebuie administrată ca injecție intravenoasă în bolus.

Se poate utiliza un test intracutanat prealabil sau o doză intravenoasă mică, de probă. Niciuna dintre cele două proceduri nu permite, însă, prognosticarea precisă a pacienților care vor manifesta o reacție alergică.

Dacă apar simptome alergice, administrarea asparaginazei trebuie întreruptă imediat și trebuie administrat tratamentul adecvat, care poate include antihistaminice și corticosteroizi.

Tulburări de coagulare

Pe fondul inhibării sintezei proteinelor [niveluri reduse ale sintezei factorilor II, V, VII, VIII și IX, proteinelor C și S, antitrombinei III (AT III)] cauzate de asparaginază, pot apărea tulburări de coagulare, care se pot manifesta ca tromboză, coagulare intravasculară diseminată (CID) sau hemoragie. Riscul de tromboză pare a fi mai mare decât cel de hemoragie. Au fost descrise și tromboze simptomatice asociate cu utilizarea cateterelor venoase centrale.

Aproximativ jumătate din evenimentele trombotice sunt localizate în vasele cerebrale. Poate apărea tromboza sinusurilor venoase. Accidentele vasculare cerebrale ischemice sunt rare.

Valorile scăzute ale inhibitorilor fiziologici ai coagulării (proteina C, proteina S, antitrombina), dobândite sau determinate genetic, sunt de asemenea descrise în asociere cu complicațiile vasculare. Evaluarea frecvență a parametrilor de coagulare este importantă anterior și în cursul tratamentului cu asparaginază. Trebuie solicitat sfatul experților în cazurile în care valorile AT III sunt scăzute.

Afecțiuni hiperglicemice

Asparaginaza poate induce hiperglicemie, drept consecință a producției scăzute de insulină.

Suplimentar, aceasta poate reduce secreția de insulină a celulelor β pancreatice și afecta funcția

receptorilor insulinei. Sindromul este, în general, autolimitat. Cu toate acestea, în cazuri rare poate determina cetoacidoză diabetică. Tratamentul concomitent cu corticosteroizi contribuie la acest efect. Concentrațiile glucozei plasmatice și urinare trebuie monitorizate cu regularitate și gestionate după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Medicamente antineoplazice

Distrugerea celulelor tumorale indusă de asparaginază poate elibera cantități mari de acid uric, determinând hiperuricemie. Administrarea concomitentă a altor medicamente antineoplazice contribuie la acest efect. Alcalinizarea agresivă a urinei și utilizarea de alopurinol pot preveni nefropatia urică.

Glucocorticoizi

S-a observat un risc crescut de tromboză în timpul tratamentului de inducție cu asparaginază și prednison la copiii și adolescenții cu un factor de risc genetic protrombotic (mutații G1691A ale factorului V, varianta G20210A protrombinică, genotipul T677T al metilentetrahidrofolat reductazei [MTHFR], concentrații crescute de lipoproteină A, hiperhomocisteinemie).

Contraceptive

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu asparaginază și timp de 7 luni după finalizarea tratamentului. Întrucât nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între componentele contraceptivelor orale și asparaginază, contraceptivele orale nu sunt considerate suficient de sigure într-o astfel de situație clinică (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu status pozitiv al cromozomului Philadelphia

Eficacitatea și siguranța Spectrila nu au fost stabilite la pacienții cu status pozitiv al cromozomului Philadelphia.

Exame de control recomandate pentru pacienții din toate grupele de vârstă

Activitatea asparaginazei

Măsurarea gradului de activitate a asparaginazei în ser sau plasmă poate fi întreprinsă pentru a exclude reducerea accelerată a activității asparaginazei. Valorile trebuie să fie, preferabil, măsurate la trei zile după ultima administrare a asparaginazei, adică, de obicei, chiar înainte de administrarea următoarei doze de asparaginază. Gradele mici ale activității asparaginazei sunt adeseori însoțite de apariția anticorpilor anti-asparaginază. În astfel de cazuri, trebuie avută în vedere schimbarea tratamentului la un alt medicament care conține asparaginază. Trebuie solicitat în prealabil sfatul experților.

Hipoalbuminemie

Drept rezultat al afectării sintezei proteinelor, concentrațiile proteinelor plasmatice (în special ale albuminei) scad foarte frecvent la pacienții tratați cu asparaginază. Deoarece proteinele plasmatice sunt importante pentru funcția de legare și transport a anumitor substanțe active, concentrațiile proteinelor plasmatice trebuie monitorizate cu regularitate.

Hiperamoniemie

Concentrațiile plasmatice de amoniac trebuie determinate la toți pacienții cu simptome neurologice neexplicate sau severe și vărsături prelungite. În caz de hiperamoniemie cu simptome clinice severe, trebuie inițiate măsuri terapeutice și farmacologice care reduc rapid concentrațiile plasmatice de amoniac (de exemplu restricția proteinelor și hemodializă), care contracarează stările catabolice și care sporesc eliminarea deșeurilor de azot și trebuie solicitat sfatul expertului.

Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR) poate apărea în rare cazuri în cursul tratamentului cu orice asparaginază (vezi pct. 4.8). Acest sindrom este caracterizat la examenul de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) prin leziuni/edem reversibile (între câteva zile și câteva luni), în principal în regiunea posterioară a creierului. Simptomele SLPR includ în esență hipertensiune arterială, crize convulsive, cefalee, modificări ale stării mintale și afectare acută a vederii (în principal cecitate corticală și hemianopsie omonimă). Este neclar dacă SLPR este cauzat de asparaginază, tratamentul concomitent sau bolile subiacente.

SLPR se tratează simptomatic, incluzând măsurile pentru tratamentul oricăror crize convulsive. Poate fi necesară întreruperea sau reducerea dozei medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent. Trebuie solicitat sfatul experților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Generale

Asparaginaza poate spori toxicitatea altor medicamente prin efectul său asupra funcției hepatice, de exemplu hepatotoxicitate crescută la administrarea de medicamente potențial hepatotoxice, toxicitate crescută a medicamentelor metabolizate de către ficat sau care se leagă de proteinele plasmatică și modificarea farmacocineticii și farmacodinamicii medicamentelor care se leagă de proteinele plasmatică. Prin urmare, trebuie procedat cu prudență la pacienții cărora li se administrează alte medicamente metabolizate de către ficat.

Parametrii hepatici trebuie monitorizați atunci când se administrează medicamente potențial hepatotoxice concomitent cu asparaginaza (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Medicamente mielosupresoare

În cursul tratamentului cu scheme terapeutice care conțin asparaginază poate apărea mielosupresie, care este posibil să afecteze toate cele trei linii celulare mieloidă (eritrocite, leucocite, trombocite), și pot apărea infecții. Tratamentul concomitent cu medicamente mielosupresoare și cele cunoscute a cauza infecții sunt factori contributivi majori și pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de mielosupresie și infecție (vezi pct. 4.8).

Vincristină

Toxicitatea vincristinei poate fi aditivă cu cea a asparaginazei, în cazul administrării concomitente a ambelor medicamente. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu 3 până la 24 ore înainte de administrarea asparaginazei, pentru a reduce la minimum toxicitatea.

Glucocorticoizi și/sau anticoagulante

Utilizarea concomitentă de glucocorticoizi și/sau anticoagulante cu asparaginază poate crește riscul unei modificări a parametrilor de coagulare (vezi pct. 4.4).

Aceasta poate favoriza tendința de hemoragie (anticoagulante) sau tromboză (glucocorticoizi). Prin urmare, este necesară prudență la administrarea concomitentă de medicamente anticoagulante (de exemplu cumarina, heparina, dipiridamolul, acidul acetilsalicilic sau antiinflamatoarele nesteroidiene) sau de glucocorticoizi.

Metotrexat (MTX)

S-a arătat că inhibarea sintezei proteinelor secundar depleției asparaginei indusă de asparaginază atenuază efectul citotoxic al MTX, care necesită replicarea celulară pentru activitatea sa antineoplazică. Acest antagonism se observă la administrarea asparaginazei anterior sau concomitent cu metotrexatul. În mod contrar, efectele antitumorale ale metotrexatului sunt potențate la administrarea asparaginazei la 24 ore după tratamentul cu metotrexat. S-a arătat că această schemă reduce efectele gastro-intestinale și hematologice ale metotrexatului.

Citarabină

Datele de laborator *in vitro* și *in vivo* indică faptul că eficacitatea citarabinei în doză mare este redusă de administrarea anterioară de asparaginază. Cu toate acestea, la administrarea asparaginazei după citarabină, s-a observat un efect sinergic. Acest efect a fost cel mai pronunțat la un interval de tratament de aproximativ 120 ore.

Imunizare

Imunizarea concomitentă cu vaccinuri vii crește riscul de infecție severă. Prin urmare, imunizarea cu vaccinuri vii trebuie efectuată la cel puțin 3 luni după finalizarea cursului de tratament antileucemic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să evite sarcina în timpul unui tratament de chimioterapie care conține asparaginază și timp de 7 luni după finalizarea tratamentului. Întrucât nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între componentele contraceptivelor orale și asparaginază, contraceptivele orale nu sunt considerate suficient de sigure într-o astfel de situație clinică. Trebuie utilizată o metodă diferită de contraceptivele orale la femeile aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.4).

Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să fie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul administrării asparaginazei și timp de 4 luni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea asparaginazei la femeile gravide sunt inexistente. Nu s-au efectuat studii cu asparaginază privind funcția de reproducere la animale, însă studiile cu medicamente care conțin asparaginază efectuate la șoareci, șobolani, găini și iepuri au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor studiilor efectuate la animale și a mecanismului său de acțiune, Spectrila nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care afecțiunea clinică a femeii impune tratamentul cu asparaginază.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă asparaginaza se excretă în laptele uman. Întrucât pot apărea reacții adverse grave la sugarii alăptați, administrarea Spectrila trebuie întreruptă în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul asparaginazei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Spectrila are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, mai ales prin efectele sale potențiale asupra sistemelor nervos și gastro-intestinal (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Toxicitatea primară a asparaginazei decurge din reacțiile imunologice cauzate de expunerea la proteina bacteriană. Reacțiile de hipersensibilitate acoperă o plajă de la hiperemie facială tranzitorie sau erupție cutanată tranzitorie și urticarie la bronhospasm, angioedem și anafilaxie.

În plus, tratamentul cu asparaginază poate determina perturbări ale sistemelor și organelor care prezintă un nivel mare al sintezei proteinelor. Gradul scăzut al sintezei proteinelor poate determina predominant afectare hepatică, pancreatită acută, producție scăzută de insulină cu hiperglicemie, producție scăzută de factori coagulanți (în special fibrinogen și antitrombină III) ce cauzează tulburări de coagulare (tromboză, hemoragie) și producție scăzută de lipoproteine ce determină hipertrigliceridemie.

Cele mai grave reacții adverse la Spectrila includ reacții de hipersensibilitate severe cum este șocul anafilactic (rar), evenimente tromboembolice (frecvente), pancreatită acută (frecventă) și hepatotoxicitate severă, de exemplu icter, necroză hepatică, insuficiență hepatică (rare).

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate (foarte frecvente) la Spectrila includ reacții de hipersensibilitate, hiperglicemie, hipoalbuminemie, greață, vărsături, diaree, durere abdominală, edem, fatigabilitate și modificare a parametrilor de laborator (de exemplu transaminaze, bilirubină, lipide sanguine, parametri de coagulare).

Întrucât Spectrila este în mod uzual utilizat în tratamentul asociat cu alte medicamente antineoplazice, demarcarea de reacțiile adverse ale altor medicamente este adeseori dificilă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, listate în tabelul 1, au fost cumulate din studiile clinice cu Spectrila la 125 copii și adolescenți cu leucemie acută limfoblastică nou-diagnosticată, precum și din experiența după punerea pe piață cu alte medicamente care conțin asparaginază derivate din *E. coli* la copii, adolescenți și adulți.

Reacțiile adverse sunt clasificate în rubrici referitoare la frecvență, cea mai mare frecvență fiind prima afișată. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Frecvențele din acest tabel sunt definite utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1

Aparate, sisteme și organe	Frecvența și reacția adversă
Infecții și infestări	Cu frecvență necunoscută Infecții
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente Coagulare intravasculară diseminată (CID), anemie, leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente Hipersensibilitate, inclusiv hiperemie facială, erupție cutanată tranzitorie, hipotensiune arterială, edem/angioedem, urticarie, dispnee Frecvente Hipersensibilitate, inclusiv bronhospasm Rare Șoc anafilactic
Tulburări endocrine	Foarte rare Hipotiroidism secundar, hipoparatiroidism

Aparate, sisteme și organe	Frecvența și reacția adversă
Tulburări metabolice și de nutriție	<p>Foarte frecvente Hiperglicemie, hipoalbuminemie</p> <p>Frecvente Hipoglicemie, inapetență, scădere în greutate</p> <p>Mai puțin frecvente Hiperuricemie, hiperamoniemie</p> <p>Rare Cetoacidoză diabetică</p>
Tulburări psihice	<p>Frecvente Depresie, halucinații, confuzie</p>
Tulburări ale sistemului nervos	<p>Frecvente Semne și simptome neurologice, inclusiv agitație, amețeli și somnolență</p> <p>Mai puțin frecvente Cefalee</p> <p>Rare Accident vascular cerebral ischemic, sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), convulsii, tulburări ale stării de conștiență, inclusiv comă</p> <p>Foarte rare Tremor</p>
Tulburări vasculare	<p>Frecvente Tromboză - în special tromboza sinusurilor venoase sau tromboză venoasă profundă, hemoragie</p>
Tulburări gastro-intestinale	<p>Foarte frecvente Diaree, greață, vărsături, durere abdominală</p> <p>Frecvente Pancreatită acută</p> <p>Rare Pancreatită hemoragică, pancreatită necrozantă, parotidită</p> <p>Foarte rare Pancreatită soldată cu deces, pseudochist pancreatic</p>
Tulburări hepatobiliare	<p>Rare Insuficiență hepatică potențial soldată cu deces, necroză hepatică, colestază, icter</p> <p>Cu frecvență necunoscută Steatoză hepatică</p>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<p>Foarte frecvente Edem, fatigabilitate</p> <p>Frecvente Durere (dorsalgie, artralgie)</p>

Aparate, sisteme și organe	Frecvența și reacția adversă
Investigații diagnostice	<p>Foarte frecvente Creștere a transaminazelor, bilirubinemiei, concentrațiilor sangvine de fosfatază alcalină, colesterolemiei, trigliceridemiei, concentrațiilor sangvine de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL), activității lipoproteinlipazei, uremiei, amoniemiei, concentrațiilor sangvine de lactat-dehidrogenază (LDH) Scădere a concentrațiilor de antitrombină III, fibrinogenemiei, colesterolemiei, concentrațiilor de lipoproteine cu densitate mică (LDL), proteinelor totale</p> <p>Frecvente Creștere a concentrațiilor de amilază, lipază, anomalii la electroencefalogramă (activitate redusă a undelor alfa, activitate crescută a undelor theta și delta)</p>

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări ale sistemului imunitar

Spectrila poate induce anticorpi aparținând diferitelor clase de imunoglobulină (IgG, IgM, IgE). Acești anticorpi pot induce reacții alergice clinice, inactiva activitatea enzimatică sau accelera eliminarea asparaginazei.

Reacțiile alergice se pot manifesta sub formă de hiperemie facială, erupție cutanată tranzitorie, durere (dorsalgie, artralgie și durere abdominală), hipotensiune arterială, edem/angioedem, urticarie, dispnee, bronhospasm până la șoc anafilactic.

Probabilitatea apariției reacțiilor alergice crește cu numărul dozelor administrate; cu toate acestea, în cazuri foarte rare, reacțiile pot apărea de la prima doză de asparaginază. Majoritatea reacțiilor de hipersensibilitate la asparaginază se observă în timpul fazelor ulterioare de tratament (tratamentul de re-inducție, intensificare întârziată).

În cadrul unui studiu clinic la copii și adolescenți cu LAL nou diagnosticată (studiul MC-ASP.5/ALL), s-au observat următoarele frecvențe ale evenimentelor alergice (tabelul 2).

Tabelul 2: Frecvența pacienților cu reacții alergice (MC-ASP.5/ALL; setul pentru analiza de siguranță)

Grup de tratament	Spectrila	Asparaginază de referință
Număr de pacienți	97	101
Reacții alergice apărute în decurs de 12 ore după perfuzia cu asparaginază, în timpul tratamentului de inducție	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Orice eveniment alergic* apărut în decurs de 24 ore după perfuzia cu asparaginază, în timpul tratamentului de inducție	16 (16 %)	24 (24 %)
*Inclusiv toate reacțiile alergice apărute în decurs de 12 ore după perfuzia cu asparaginază și toate evenimentele adverse cu termenii CTCAE sincopă (leșin), hipotensiune arterială, erupție cutanată tranzitorie, hiperemie facială, prurit, dispnee, reacție la locul injectării sau obstrucție a căilor respiratorii apărute în decurs de 24 ore după perfuzia cu asparaginază		

Nu s-au observat reacții alergice la niciunul dintre cei 12 sugari cu vârsta < 1 an în timpul tratamentului cu Spectrila (studiul MC-ASP.5/INF).

În cazul apariției simptomelor alergice, administrarea Spectrila trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.4).

Imunogenicitate

În cadrul studiului la copii/adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani cu LAL *de novo* (studiul MC-ASP.5/ALL), până în ziua 33 a tratamentului de inducție, 10 pacienți din cadrul grupului cu

Spectrila (10,3 %) și 9 din cadrul grupului de referință (8,9 %) au avut un rezultat pozitiv la măsurătorile pentru anticorpi anti-asparaginază cel puțin într-un moment de timp. O proporție comparabilă de pacienți din ambele grupuri au dezvoltat anticorpi anti-asparaginază înainte de începerea fazei de tratament postinducție (54,6 % pentru Spectrila comparativ cu 52,5 % pentru asparaginaza de referință derivată din *E. coli*). Majoritatea anticorpilor anti-asparaginază s-au dezvoltat în intervalul de timp cuprins între ultima perfuzie cu asparaginază din ziua 33 și începutul tratamentului postinducție din ziua 79. Nu s-au observat anticorpi anti-asparaginază la niciunul dintre cei 12 sugari cu vârsta < 1 an în timpul tratamentului cu Spectrila (studiul MC-ASP.5/INF).

Hipotiroidism

S-au raportat cazuri de hipotiroidism secundar tranzitoriu, probabil cauzat de o scădere a concentrațiilor plasmatiche ale globulinei de legare a tiroxinei, pe seama inhibării sintezei proteinelor indusă de asparaginază.

Hipoalbuminemie

Drept rezultat al afectării sintezei proteinelor, concentrația proteinelor plasmatiche (în special a albuminei) scade foarte frecvent la pacienții tratați cu asparaginază (vezi pct. 4.4). Drept consecință a hipoproteinemiei, este posibilă apariția edemului.

Dislipidemie

Se observă foarte frecvent modificări ușoare până la moderate ale valorilor lipidelor sangvine (de exemplu creșterea sau scăderea colesterolemiei, creșterea trigliceridemieii, creșterea fracției VLDL și scăderea LDL, creșterea activității lipoproteinlipazei) la pacienții tratați cu asparaginază, care în majoritatea cazurilor se prezintă fără simptome clinice. Administrarea concomitentă de glucocorticoizi poate fi un factor contribuitor. Cu toate acestea, s-au raportat cazuri rare de hipertrigliceridemie severă (trigliceride > 1000 mg/dl), care crește riscul de dezvoltare a pancreatitei acute. Hiperlipidemia asociată cu asparaginaza trebuie tratată în funcție de severitatea acesteia și de simptomele clinice.

Hiperamoniemie

S-au raportat cazuri mai puțin frecvente de hiperamoniemie la pacienții tratați cu protocoale terapeutice care conțin asparaginază, în special dacă pacienții au suplimentar insuficiență hepatică. S-au raportat cazuri foarte rare de hiperamoniemie severă, care poate induce tulburări neurologice cum sunt crize convulsive și comă.

Hiperglicemie și hipoglicemie

Modificările funcției endocrine pancreatice se observă foarte frecvent în timpul tratamentului cu asparaginază și se manifestă predominant sub formă de hiperglicemie. Aceste evenimente sunt de obicei tranzitorii.

S-au raportat cazuri rare de cetoacidoză diabetică.

S-a observat frecvent hipoglicemie, în cele mai multe cazuri fără simptome clinice, la pacienții tratați cu asparaginază. Mecanismul care determină această reacție este necunoscut.

Tulburări ale sistemului nervos

Reacțiile adverse observate la nivelul sistemului nervos central la pacienții tratați cu protocoale terapeutice care conțin asparaginază includ modificări ale EEG, crize convulsive, amețeli, somnolență, comă și cefalee.

Cauzele acestor tulburări ale sistemului nervos sunt neclare. Poate fi necesară excluderea hiperamoniemiei și a trombozei sinusurilor venoase.

S-au observat cazuri rare de SLPR în timpul administrării schemelor de tratament ce conțin asparaginază.

Tulburări gastro-intestinale

Greața/vărsăturile se observă foarte frecvent la pacienții tratați cu scheme de tratament care conțin asparaginază, dar sunt de obicei ușoare. S-au raportat, de asemenea, cazuri de anorexie, inapetență, crampe abdominale, diaree și scădere în greutate.

Pancreatita acută a apărut la mai puțin de 10 % din pacienți. În cazuri rare, apare pancreatită hemoragică sau necrozantă. Au existat raportări izolate de deces. În literatură s-au raportat câteva cazuri de parotidită indusă de asparaginază.

Copii și adolescenți

Datele privind siguranța Spectrila la sugari cu vârsta < 1 an sunt limitate.

Adulți și alte grupe speciale de pacienți

Calitativ, la adulți, copiii și adolescenții se observă aceleași reacții adverse la medicament induse de asparaginază; cu toate acestea, se cunoaște că unele dintre aceste reacții adverse (de exemplu evenimentele tromboembolice) apar cu frecvență mai mare la pacienții adulți comparativ cu copiii și adolescenții.

Din cauza frecvenței mai mari a comorbidităților cum sunt afectarea hepatică și/sau renală, pacienții cu vârsta > 55 ani tolerează tratamentul cu asparaginază de obicei mai prost decât pacienții copii și adolescenții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată (vezi detaliile mai jos).

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj cu asparaginază cu simptome clinice. Nu există niciun antidot specific. Tratamentul este simptomatic și de suport.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX02

Mecanism de acțiune

Asparaginaza hidrolizează asparagina în acid aspartic și amoniac. În contrast cu celulele normale, celulele tumorale limfoblastice au o capacitate foarte limitată de sintetizare a asparaginei, pe seama unei exprimări semnificativ reduse a asparagin-sintetazei. Prin urmare, acestea necesită asparagină provenită din difuziunea din mediul extracelular. Drept rezultat al depleției asparaginei în ser, indusă de asparaginază, sinteza proteinelor în celulele tumorale limfoblastice este perturbată, majoritatea celulelor normale nefiind afectate. Asparaginaza poate, de asemenea, să fie toxică pentru celulele normale care se divid rapid și care sunt dependente, în oarecare măsură, de aportul exogen de asparagină.

Din cauza gradientului de concentrație a asparaginei între spațiul extra- și intravascular, concentrațiile asparaginei sunt de asemenea reduse ulterior în spațiile extravasculare, de exemplu în lichidul cefalorahidian.

Efecte farmacodinamice

În cadrul unui studiu clinic la copii și adolescenți cu LAL *de novo* (studiul MC-ASP.4/ALL), s-a arătat că imediat după încheierea perfuziei cu asparaginază, concentrațiile plasmatice medii de asparagină au scăzut, de la concentrațiile de aproximativ 40 μM anterioare administrării dozei, sub limita inferioară de cuantificare prin metoda bioanalitică (< 0,5 μM). Concentrațiile plasmatice medii de asparagină s-au menținut sub 0,5 μM din momentul imediat după încheierea primei perfuzii cu asparaginază și până la cel puțin trei zile după ultima perfuzie. Ulterior, concentrațiile plasmatice de asparagină au crescut din nou, revenind la valorile normale în decurs de 1-3 săptămâni.

În plus față de asparagină, asparaginaza poate, de asemenea, să scindeze aminoacidul glutamină în acid glutamic și amoniac, dar cu o eficiență mult mai mică. Studiile clinice cu asparaginază au arătat că valorile de glutamină sunt numai moderat afectate, cu o variabilitate interindividuală foarte mare. Imediat după încheierea perfuziei cu asparaginază, concentrațiile plasmatice de glutamină au scăzut cu maximum 50 % față de valorile de aproximativ 400 μM anterioare administrării dozei, dar au revenit rapid la valorile normale în decurs de câteva ore.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiu la copii/adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani cu LAL de novo

Eficacitatea și siguranța Spectrila au fost comparate cu o asparaginază nativă derivată din *E. coli* (medicamentul de referință) într-un studiu clinic randomizat în regim dublu-orb (studiul MC-ASP.5/ALL, bazat pe protocolul de tratament pentru LAL DCOG ALL10) la 199 copii/adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani cu LAL *de novo*. Pacienților li s-au administrat 5000 U/m² de asparaginază (Spectrila comparativ cu o asparaginază de referință derivată din *E. coli*) în zilele 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 și 33 ale tratamentului de inducție. După tratamentul de inducție, pacienții au continuat tratamentul cu schemele de chimioterapie, care au inclus tratament ulterior cu asparaginaze.

Criteriul de evaluare primar a fost rata pacienților cu depleție completă a asparaginei în ser (definită ca valori plasmatice ale asparaginei sub limita inferioară de cuantificare (< 0,5 μM) la toate momentele măsurate, din ziua 12 până în ziua 33) pe perioada tratamentului de inducție. Obiectivul studiului a fost de a demonstra non-inferioritatea Spectrila față de o asparaginază de referință derivată din *E. coli* în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar.

Rezultatele studiului sunt sintetizate în tabelul 3:

Tabelul 3: Rezultate de eficacitate (MC-ASP.5/ALL; set de analiză complet)

Grup de tratament	Spectrila	Asparaginază de referință
Număr de pacienți	98	101
Depleție completă a asparaginei în ser		
<i>Da</i>	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
<i>Nu</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>Neevaluabilă</i>	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
<i>Diferență (ÎÎ 95 %^a); valoare P^b</i>	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
Depleție completă a asparaginei în LCR		
<i>Da^c</i>	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
<i>Nu</i>	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
<i>Neevaluabilă</i>	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
<i>Diferență (ÎÎ 95 %^a)</i>	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Rată de remisie completă la finalul tratamentului de inducție		
<i>Da</i>	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
<i>Nu</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>Neevaluabilă/nu se cunoaște</i>	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
<i>Diferență (ÎÎ 95 %^a)</i>	-4,2% (-11,90 %; 2,81 %)	

Grup de tratament	Spectrila	Asparaginază de referință
Număr de pacienți	98	101
Status BMR la finalul tratamentului de inducție		
<i>BMR negativ</i>	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
<i>BMR pozitiv</i>	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
<i>Neevaluabilă/nu se cunoaște</i>	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
<i>Diferență (ÎI 95 %^a)</i>	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	
<small> <p>ÎI = interval de încredere; LCR = lichid cefalorahidian; BMR= boală minimă reziduală</p> <p>^a Intervalul de încredere exact, necondiționat, bazat pe metoda Chan și Zhang</p> <p>^b Testul de non-inferioritate exact, necondiționat, pentru diferențele binomiale, bazat pe estimările probabilităților maxime restricționate</p> <p>^c Pacienții au fost considerați respondenți dacă valorile asparaginei în LCR în ziua 33 a protocolului s-au situat sub limita de cuantificare.</p> </small>		

În timpul tratamentului de inducție, reacțiile adverse la medicament tipice pentru asparaginază, cum sunt concentrațiile crescute ale enzimelor hepatice/bilirubinei (\geq gradul III CTCAE: 44,3 % comparativ cu 39,6 %), hemoragie sau tromboembolie (\geq gradul II CTCAE: 2,1 % comparativ cu 4,0 %) și neurotoxicitate (\geq gradul III CTCAE: 4,1 % comparativ cu 5,9 %) s-au observat în frecvențe comparabile în ambele grupe (Spectrila comparativ cu medicamentul de referință).

Studiu la sugari cu LAL de novo

Într-un studiu clinic necontrolat (studiul MC-ASP.5/INF), 12 sugari [vârsta mediană (intervalul) la momentul primei perfuzii: 6 luni (0,5 - 12,2 luni)] cu LAL *de novo* au fost tratați cu Spectrila în cadrul protocolului INTERFANT-06. Pacienților li s-a administrat asparaginază într-o doză de 10000 U/m², ajustată cu vârsta curentă a pacientului la momentul administrării (< 6 luni: 6700 U/m²; 6-12 luni: 7500 U/m²; > 12 luni: 10000 U/m²) în zilele 15, 18, 22, 25, 29 și 33 ale tratamentului de inducție. Depleția asparaginei în ser a fost completă la 11 din 12 pacienți (92 %). Toți cei 12 pacienți (100 %) se aflau în remisie completă după tratamentul de inducție.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai Spectrila au fost determinați la 7 pacienți adulți după perfuzia intravenoasă cu 5.000 U/m².

Absorbție

Asparaginaza nu este absorbită de tractul gastro-intestinal; prin urmare, Spectrila trebuie administrată intravenos.

Distribuție

Asparaginaza se distribuie în principal în spațiul intravascular. Media (abaterea standard, AS) volumului de distribuție în starea de echilibru (V_{dse}) a fost de 2,47 l (0,45 l).

Asparaginaza nu pare să penetreze bariera hematoencefalică în cantități măsurabile.

Valorile mediane (intervalul) concentrațiilor plasmatice maxime ale activității asparaginazei au fost de 2324 U/l (1625 - 4819 U/l). Activitatea plasmatică maximă (C_{max}) a asparaginazei a fost atinsă cu o întârziere de aproximativ 2 ore după încheierea perfuziei.

După administrarea repetată de asparaginază într-o doză de 5000 U/m² o dată la trei zile, valorile minime ale activității plasmatice a asparaginazei s-au situat între 108 și 510 U/l.

Metabolizare

Metabolizarea asparaginazei nu este cunoscută, dar se consideră că aceasta se produce prin degradarea în sistemul reticulohistiocitar și de către proteazele plasmatice.

Eliminare

Valoarea medie \pm AS a timpului de înjumătățire terminal (timpului de înjumătățire prin eliminare) al activității plasmatice a asparaginazei a fost de $25,8 \pm 9,9$ ore, cu un interval cuprins între 14,2 și 44,2 ore.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

În studiile clinice cu asparaginază, s-au atins valori minime ale activității plasmatice a asparaginazei de peste 100 U/l la majoritatea pacienților, fapt corelat aproape întotdeauna cu o depleție completă a asparaginei în ser și în lichidul cefalorahidian (LCR). Chiar și puținii pacienți cu valori minime ale activității plasmatice a asparaginazei de 10-100 U/l au manifestat, de obicei, o depleție completă a asparaginei în ser și LCR.

Copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici după administrarea a 5000 U/m² de Spectrila au fost determinați la 14 copii/adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani) cu LAL *de novo* (studiul MC-ASP.4/ALL). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Parametrii farmacocinetici ai Spectrila la 14 copii/adolescenți

Parametru	Mediană (interval)
Aria de sub curbă (ASC _{0-72h})	60165 (38627–80764) U*h/l
Concentrația plasmatică maximă (C _{max})	3527 (2231–4526) U/l
Timpul până la C _{max}	0 (0–2) h
Timpul de înjumătățire	17,33 (12,54–22,91) h
Clearance total	0,053 (0,043–0,178) l/h
Volum de distribuție	0,948 (0,691–2,770) l

Valoarea mediană a activității plasmatice minime a asparaginazei a fost măsurată la 81 copii/adolescenți cu LAL *de novo* la trei zile după perfuzia cu asparaginază (imediat înainte de administrarea următoarei doze) din timpul tratamentului de inducție și a variat între 168 și 184 U/l (studiul MC-ASP.5/ALL).

Valorile minime ale activității plasmatice au fost măsurate la 12 sugari (cu vârsta cuprinsă între naștere și 1 an) cu LAL *de novo* (studiul MC-ASP.6/INF). Valoarea mediană (intervalul) valorilor minime ale activității plasmatice a asparaginazei în zilele 18, 25 și 33 a fost de 209 (42-330) U/l, 130 (6-424) U/l și respectiv 32 (1-129) U/l. Valoarea mediană inferioară a activității în ziua 33 comparativ cu cele două măsurători anterioare s-a datorat parțial faptului că această ultimă probă plasmatică a fost recoltată cu 4 zile după ultima perfuzie cu asparaginază, și nu trei zile ca în celelalte ocazii.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice neclinice de toxicitate la doze repetate și siguranță la șobolani nu au evidențiat niciun pericol special pentru oameni, cu excepția unui efect saluretic ușor, dar la doze mai mici decât doza recomandată pentru pacienții cu LAL. În plus, valoarea pH-ului urinar a fost crescută la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Dovezile din datele publicate cu privire la asparaginază sugerează că potențialul mutagen, clastogen și carcinogen al asparaginazei este neglijabil.

Asparaginaza a cauzat o creștere a incidenței malformațiilor (inclusiv cele la nivelul sistemului nervos central, inimii și sistemului scheletic) și a decesului fetal la doze similare sau mai mari decât cele propuse clinic (măsurate în U/m²) la mai multe specii, inclusiv șoarece, șobolan și/sau iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani

Soluție reconstituită și diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru 2 zile, la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de valabilitate pentru utilizare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 24 ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea/diluarea au loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C—8 °C).

A se păstra flaconul în ambalajul exterior, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 20 ml din sticlă incoloră (sticlă de tip I) închis cu dop din cauciuc butilic, sigiliu din aluminiu și capac detașabil din plastic, conținând 10000 unități de asparaginază.

Fiecare ambalaj conține 1 sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru a dizolva pulberea, se introduce cu ajutorul unei seringi, în jet îndreptat cu grijă către peretele interior al flaconului, 3,7 ml de apă pentru preparate injectabile (nu se orientează jetul direct pe sau în pulbere). Dizolvarea conținutului se obține prin răsucire lentă (se va evita formarea de spumă cauzată de agitare). Soluția reconstituită poate prezenta un aspect ușor opalescent.

Cantitatea calculată de asparaginază se dizolvă suplimentar, în 50-250 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

03/2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.