

1. NÁZOV LIEKU

Spectrila 10 000 U prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 000 jednotiek asparaginázy*.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 2 500 jednotiek asparaginázy.

Jedna jednotka (U) je definovaná ako množstvo enzýmu potrebného na uvoľnenie jedného μ mol amoniaku za minútu pri pH 7,3 a teplote 37°C.

*Produkovaná v bunkách *Escherichia coli* rekombinantnou DNA technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Spectrila je indikovaná ako súčasť protinádorovej kombinovanej liečby na liečbu akútnej lymfoblastovej leukémie (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) pediatrickým pacientom vo veku od narodenia do 18 rokov a dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spectrilu majú predpisovať a podávať lekári a zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s použitím protinádorových liekov. Má sa podávať iba v nemocničných podmienkach, kde je k dispozícii príslušné vybavenie na resuscitáciu.

Dávkovanie

Spectrila sa zvyčajne využíva ako súčasť kombinovaných chemoterapeutických protokolov s inými protinádorovými látkami (pozri tiež časť 4.5).

Dospelí a deti staršie ako 1 rok

Odporúčaná intravenózna dávka asparaginázy je 5 000 jednotiek na meter štvorcový (U/m^2) telesného povrchu (*body surface area*, BSA) podávaná každý tretí deň.

Liečba môže byť monitorovaná na základe najnižšej aktivity sérovej asparaginázy nameranej tri dni po podaní Spectrily. Ak sa nepodari dosiahnuť cieľovú aktivitu asparaginázy, môže sa zvažiť zmena na iný prípravok obsahujúci asparaginázu (pozri časť 4.4).

Deti vo veku 0 – 12 mesiacov

Na základe obmedzených údajov sa dávka u dojčiat odporúča nasledovne:

- vek menej ako 6 mesiacov: 6 700 U/m^2 BSA,
- vek 6 – 12 mesiacov: 7 500 U/m^2 BSA.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti Spectrily u dospelých sú obmedzené.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti Spectrily v post-indukčných fázach liečby sú veľmi obmedzené.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa však Spectrila nemá používať (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Na liečbu pacientov starších ako 65 rokov sú dostupné obmedzené údaje.

Spôsob podávania

Spectrila je len na intravenózne infúzne podanie.

Denné množstvo Spectrily potrebné pre pacienta sa môže zriediť v konečnom objeme 50-250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Zriedený roztok asparaginázy sa môže podávať v infúzii počas 0,5 až 2 hodín.

Asparagináza sa nesmie podávať ako bolus.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na akýkoľvek natívny (nepegylovaný) prípravok asparaginázy z *E. coli* alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pankreatitída.
- Závažná porucha funkcie pečene (bilirubín > 3-násobok hornej hranice normy (*upper limit of normal*, ULN); transaminázy > 10-násobok ULN).
- Pre-existujúca známa koagulopatia (napr. hemofília).
- Anamnéza pankreatitídy, závažného krvácania alebo závažnej trombózy pri predchádzajúcej liečbe asparaginázou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné informácie a sledovanie

Počas liečby asparaginázou môžu nastať u pacientov vo všetkých vekových skupinách nasledujúce život ohrozujúce situácie:

- akútna pankreatitída,
- hepatotoxicita,
- anafylaxia,
- poruchy koagulácie vrátane symptomatickej trombózy spojenej s použitím centrálnych venózných katétrov,
- hyperglykemické stavy.

Pred začiatkom liečby sa majú stanoviť hladiny bilirubínu, pečenej transaminázy a koagulačné parametre (napr. parciálny tromboplastínový čas [PTT], protrombínový čas [PT], antitrombín III a fibrinogén).

Po podaní akéhokoľvek prípravku obsahujúceho asparaginázu sa odporúča starostlivé monitorovanie hladín bilirubínu, pečenej transaminázy, glukózy v krvi/moči, koagulačných parametrov (napr. PTT, PT, antitrombín III, fibrinogén a D-dimér), amylázy, lipázy, triglyceridov a cholesterolu.

Akútna pankreatitída

Liečba asparaginázou sa má u pacientov s rozvíjajúcou sa akútnou pankreatitídou ukončiť. Akútna pankreatitída sa rozvinula u menej ako 10 % pacientov. V zriedkavých prípadoch sa vyskytla hemoragická alebo nekrotizujúca pankreatitída. Boli hlásené izolované prípady s fatálnymi následkami. Klinické symptómy zahŕňajú bolesť brucha, nauzeu, vracanie a anorexiu. Sérové amylázy a lipázy sú zvyčajne zvýšené, hoci u niektorých pacientov môžu byť z dôvodu porušenia syntézy proteínov normálne. Pacienti so závažnou hypertriglyceridémiou majú zvýšené riziko rozvoja akútnej pankreatitídy.

Títo pacienti sa nemajú ďalej liečiť žiadnym prípravkom obsahujúcim asparaginázu (pozri tiež časť 4.3 a 4.8).

Hepatotoxicita

V zriedkavých prípadoch boli popísané závažné poruchy funkcie pečene vrátane cholestázy, ikteru, nekrózy pečene a zlyhania pečene s fatálnymi následkami (pozri časti 4.8 a 4.5). Pečeňové parametre sa majú pred liečbou asparaginázou a počas nej starostlivo monitorovať.

Liečba asparaginázou sa má prerušiť, ak sa u pacientov rozvinie závažná porucha funkcie pečene (bilirubín > 3-násobok ULN; transaminázy > 10-násobok ULN), závažná hypertriglyceridémia, hyperglykémia alebo porucha koagulácie (napr. trombóza venózných sínusov, závažné krvácanie).

Alergia a anafylaxia

Z dôvodu rizika závažných anafylaktických reakcií sa asparagináza nemá podávať ako bolusová intravenózna injekcia.

Môže sa použiť predchádzajúci intrakutánny test alebo malá intravenózna testovacia dávka. Žiadny z týchto postupov však neumožňuje presne predpovedať, u ktorých pacientov dôjde k alergickej reakcii.

Ak sa objavia alergické príznaky, podávanie asparaginázy sa musí okamžite ukončiť a musí sa podať príslušná liečba, ktorá môže zahŕňať antihistaminiká a kortikosteroidy.

Poruchy koagulácie

Vzhľadom na inhibíciu syntézy proteínov (znížená syntéza faktorov II, V, VII, VIII a IX, proteínov C a S, antitrombínu III [AT III]) spôsobenú asparaginázou sa môžu objaviť poruchy koagulácie, ktoré sa môžu prejaviť buď ako trombóza, diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC) alebo krvácanie. Riziko trombózy sa zdá byť vyššie ako riziko krvácania. Boli tiež opísané symptomatické trombózy spojené s použitím centrálnych venózných katétrov.

Približne polovica trombotických príhod je lokalizovaná v mozgových cievach. Môže sa vyskytnúť trombóza venózných sínusov. Ischemické mozgové príhody sú zriedkavé.

V súvislosti s cievny komplikáciami je tiež popisované získané alebo geneticky podmienené zníženie fyziologických inhibítorov koagulácie (proteín C, proteín S, antitrombín).

Pred liečbou asparaginázou a počas nej je dôležité časté hodnotenie koagulačných parametrov.

V prípadoch zníženia AT III sa má vyhľadať rada odborníka.

Hyperglykemické stavy

Asparagináza môže vyvolávať hyperglykémiu ako následok zníženej produkcie inzulínu. Navyše môže znižovať sekréciu inzulínu z pankreatických β -buniek a porušovať funkciu inzulínového receptora. Tento syndróm obyčajne spontánne vymizne. Avšak v zriedkavých prípadoch môže mať za

následok diabetickú ketoacidózu. Súbežná liečba kortikosteroidmi prispieva k tomuto účinku. Hladiny glukózy v sére a v moči sa majú pravidelne monitorovať a upravovať podľa klinickej indikácie.

Protinádorové lieky

Deštrukcia nádorových buniek indukovaná asparaginázou môže uvoľniť veľké množstvo kyseliny močovej, čo vedie k hyperurikémii. Súbežné podávanie protinádorových liekov prispieva k tomuto účinku. Vzniku urátovej nefropatie možno predchádzať agresívnou alkalizáciou moču a užívaním alopurinolu.

Glukokortikoidy

U detí s genetickými protrombotickými rizikovými faktormi (mutácie faktoru V G1691A, variácia protrombínu G20210A, genotyp metyléntetrahydrofolát reduktáza [MTHFR] T677T, zvýšený lipoproteín A, hyperhomocysteinémia) sa pozorovalo vyššie riziko trombózy počas indukčnej liečby asparaginázou a prednizónom.

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby asparaginázou a 7 mesiacov po jej ukončení používať účinné antikoncepčné opatrenia. Keďže nepriama interakcia medzi zložkami perorálnej antikoncepcie a asparaginázou nemôže byť vylúčená, perorálna antikoncepcia sa v tejto klinickej situácii nepovažuje za dostatočne bezpečnú (pozri časť 4.6).

Pacienti s pozitívnym „filadelfským chromozómom“

Účinnosť a bezpečnosť Spectrily u pacientov s pozitívnym „filadelfským chromozómom“ neboli stanovené.

Odporúčané kontrolné vyšetrenia pre pacientov všetkých vekových skupín

Aktivita asparaginázy

Na účely vylúčenia zrýchlenej redukcie aktivity asparaginázy sa môže vykonať stanovenie úrovne aktivity asparaginázy v sére alebo v plazme. Úrovne sa majú merať optimálne tri dni po poslednom podaní asparaginázy, t. j. zvyčajne hneď pred podaním ďalšej dávky asparaginázy. Nízke úrovne aktivity asparaginázy sú často sprevádzané výskytom protilátok proti asparagináze. V takýchto prípadoch sa má zvážiť prechod na iný liek obsahujúci asparaginázu. V prvom rade sa má vyhľadať rada odborníka.

Hypoalbuminémia

U pacientov liečených asparaginázou sa ako výsledok porušenia syntézy proteínov veľmi často znižuje hladina sérových bielkovín (najmä albumínu). Keďže sérové bielkoviny majú význam pri väzbe a prenose niektorých aktívnych látok, je potrebné pravidelne monitorovať hladinu sérových bielkovín.

Hyperamonémia

U všetkých pacientov s nevysvetlenými neurologickými príznakmi alebo závažným a dlhodobým vracaním majú byť stanovené hladiny amoniaku v plazme. V prípade hyperamonémie so závažnými klinickými príznakmi majú byť prijaté terapeutické a farmakologické opatrenia na rapidné zníženie hodnôt amoniaku v plazme (napr. obmedzenie príjmu proteínov a hemodialýza), má sa začať s navodením reverzie katabolických stavov, zvýšením odstraňovania dusíkatých odpadov a má sa vyhľadať rada odborníka.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie

Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS) sa môže zriedkavo objaviť počas liečby akoukoľvek asparaginázou (pozri časť 4.8). Tento syndróm je v zobrazení magnetickou rezonanciou (*magnetic resonance imaging*, MRI) charakterizovaný reverzibilnými (od niekoľkých dní až mesiacov) léziami/edémom, predovšetkým

v zadnej oblasti mozgu. Príznaky RPLS v podstate zahŕňajú vysoký krvný tlak, záchvaty, bolesti hlavy, zmeny v duševnom stave a akútne zhoršenie zraku (predovšetkým kortikálnu slepotu alebo homonymnú hemianopsiu). Nie je jasné či je RPLS spôsobený asparaginázou, súbežnou liečbou alebo základnými ochoreniami.

RPLS sa lieči symptomaticky prijatím opatrení na liečbu akýchkoľvek záchvatov. Tiež môže byť potrebné ukončenie liečby alebo zníženie dávky súbežne podávaných imunosupresív. Má sa vyhľadať rada odborníka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Všeobecne

Asparagináza môže zvýšiť toxicitu iných liekov prostredníctvom jej vplyvu na funkciu pečene, napr. zvýšiť hepatotoxicitu potenciálne hepatotoxických liekov, zvýšiť toxicitu liekov metabolizovaných pečeňou alebo viazaných na plazmatické bielkoviny a zmeniť farmakokinetiku a farmakodynamiku lieku viazaného na plazmatické bielkoviny. Preto je u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré sa metabolizujú pečeňou, potrebná opatrnosť.

Pečeňové parametre sa majú monitorovať pri súbežnom podávaní potenciálne hepatotoxických liekov a asparaginázy (pozri časti 4.4 a 4.8).

Myelosupresívne látky

Počas liečby režimami obsahujúcimi asparaginázu sa môže objaviť myelosupresia, ktorá potenciálne ovplyvňuje všetky tri myeloidné bunkové línie (erytrocyty, leukocyty, trombocyty), a môže dôjsť k infekciám. Hlavnými prispievajúcimi faktormi sú súbežná liečba myelosupresívnymi liekmi a liekmi, ktoré môžu zapríčiniť infekcie. U pacientov je potrebné dôkladne sledovať prejavy a príznaky myelosupresie a infekcie (pozri časť 4.8).

Vinkristín

Toxicita vinkristínu môže byť aditívna k toxicite asparaginázy pri súbežnom podávaní oboch látok. Preto sa má vinkristín podávať 3 až 24 hodín pred podaním asparaginázy, aby sa minimalizovala toxicita.

Glukokortikoidy a/alebo antikoagulanciá

Súbežné podávanie glukokortikoidov a/alebo antikoagulancií s asparaginázou môže zvýšiť riziko zmeny v koagulačných parametroch (pozri časť 4.4).

To môže podporovať sklon ku krvácaniu (antikoagulanciá) alebo trombóze (glukokortikoidy). Preto je potrebná opatrnosť, ak sú v rovnakom čase podávané antikoagulanciá (napr. kumarín, heparín, dipyridamol, kyselina acetylsalicylová alebo nesteroidné antiflogistiká) alebo glukokortikoidy.

Metotrexát (MTX)

Preukázalo sa, že sekundárna inhibícia syntézy proteínov pri deplécii asparagínu indukovanej asparaginázou zmierňuje cytotoxický účinok MTX, ktorý pre svoju protinádorovú aktivitu vyžaduje bunkovú replikáciu. Tento antagonizmus je pozorovaný, ak je asparagináza podávaná pred alebo súčasne s metotrexátom. Naopak, protinádorové účinky metotrexátu sú zosilnené, ak je asparagináza podaná 24 hodín po liečbe metotrexátom. Bolo preukázané, že tento režim znižuje gastrointestinálne a hematologické účinky metotrexátu.

Cytarabín

Laboratórne údaje *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že účinnosť vysokej dávky cytarabínu je znížená po predchádzajúcom podaní asparaginázy. Pri podaní asparaginázy po cytarabíne bol však pozorovaný synergický účinok. Tento účinok bol najvýraznejší pri liečebnom intervale okolo 120 hodín.

Očkovanie

Súbežná vakcinácia živými vakcínami zvyšuje riziko závažnej infekcie. Imunizácia živými vakcínami má preto prebehnúť najskôr po 3 mesiacoch od dokončenia cyklu antileukemickej liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/ Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu a vyhnúť sa otehotneniu počas liečby chemoterapiou obsahujúcou asparaginázu a 7 mesiacov po jej ukončení. Keďže nepriama interakcia medzi zložkami perorálnej antikoncepcie a asparaginázou nemôže byť vylúčená, perorálna antikoncepcia sa v tejto klinickej situácii nepovažuje za dostatočne bezpečnú. U žien vo fertilnom veku majú byť použité iné metódy ako perorálna antikoncepcia (pozri časť 4.4). Muži majú dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia a byť poučení o tom, aby nespłodili dieťa počas užívania asparaginázy a 4 mesiace po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití asparaginázy u gravidných žien. Neboli uskutočnené žiadne reprodukčné štúdie s asparaginázou na zvieratách, ale štúdie s inými prípravkami asparaginázy u myší, potkanov, kurčiat a králikov preukázali embryotoxické a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku sa Spectrila sa nemá používať počas gravidity, ak klinický stav ženy nevyžaduje liečbu asparaginázou.

Dojčenie

Nie je známe, či sa asparagináza vylučuje do ľudského mlieka. Keďže u dojčených detí sa môžu objaviť potenciálne závažné nežiaduce účinky, liečba Spectrilou sa má počas dojčenia ukončiť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve asparaginázy na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Spectrila má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, najmä pre jej potenciálne účinky na nervový a gastrointestinálny systém (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Primárna toxicita asparaginázy vyplýva z imunologických reakcií spôsobených expozíciou bakteriálnemu proteínu. Hypersenzitívne reakcie sú v rozmedzí od prechodného začervenania alebo vyrážky a urtikárie až po bronchospazmus, angioedém a anafylaxiu.

Okrem toho môže mať liečba asparaginázou za následok poruchy v orgánových systémoch, ktoré vykazujú vysokú úroveň syntézy proteínov. Znížená syntéza proteínov môže viesť prevažne k porušeniu funkcie pečene, akútnej pankreatitíde, zníženej tvorbe inzulínu s hyperglykémiou, zníženej tvorbe koagulačných faktorov (predovšetkým fibrinogénu a antitrombínu III) vedúcej k poruche koagulácie (trombóza, krvácanie) a zníženej tvorbe lipoproteínov vedúcej k hypertriglyceridémii.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie Spectrily zahŕňajú závažné hypersenzitívne reakcie ako sú anafylaktický šok (zriedkavý), tromboembolické príhody (časté), akútna pankreatitída (časté) a závažná hepatotoxicita, napr. žltáčka, nekróza pečene, zlyhanie pečene (zriedkavé).

Najčastejšie pozorované (veľmi časté) nežiaduce reakcie Spectrily zahŕňajú hypersenzitívne reakcie, hyperglykémiu, hypoalbuminémiu, nauzeu, vracanie, hnačku, bolesti brucha, opuchy, únavu a zmenu laboratórnych parametrov (napr. transamináz, bilirubínu, lipidov v krvi, koagulačných parametrov). Keďže Spectrila sa zvyčajne používa v kombinovanej liečbe s inými protinádorovými liekmi, vymedzenie nežiaducich účinkov iných liekov je často zložité.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 boli zhromaždené z klinických skúšaní so Spectrilou u 125 detí s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastovou leukémiou, ako aj zo skúseností s inými prípravkami asparaginázy odvodenými od *E. coli* u detí a dospelých po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvedené ako prvé. V každej skupine podľa frekvencie sú nežiaduce reakcie zobrazené podľa klesajúcej závažnosti.

Frekvencie v tejto tabuľke sú definované s použitím nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia a nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Neznáme Infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), anémia, leukopénia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté Precitlivenosť vrátane začervenania, vyrážky, hypotenzie, edému/angioedému, urtikárie, dyspnoe Časté Precitlivenosť vrátane bronchospazmu Zriedkavé Anafylaktický šok
Poruchy endokrinného systému	Veľmi zriedkavé Sekundárna hypotyreóza, hypoparatyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Hyperglykémia, hypoalbuminémia Časté Hypoglykémia, znížená chuť do jedla, úbytok telesnej hmotnosti Menej časté Hyperurikémia, hyperamonémia Zriedkavé Diabetická ketoacidóza
Psychické poruchy	Časté Depresia, halucinácie, zmätenosť

Poruchy nervového systému	Časté Neurologické prejavy a príznaky vrátane agitovanosti, závratov a somnolencie Menej časté Bolesti hlavy Zriedkavé Ischemická cievna mozgová príhoda, syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS), krčce, poruchy vedomia vrátane kómy Veľmi zriedkavé Tremor
Poruchy ciev	Časté Trombóza - prevažne trombóza kavernózneho sínusu alebo hlboká žilová trombóza, krvácanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Hnačka, nauzea, vracanie, bolesť brucha Časté Akútna pankreatitída Zriedkavé Hemoragická pankreatitída, nekrotizujúca pankreatitída, parotitída Veľmi zriedkavé Pankreatitída s fatálnymi následkami, pankreatická pseudocysta
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé Zlyhanie pečene s potenciálne fatálnymi následkami, nekróza pečene, cholestáza, žltáčka Neznáme Steatóza pečene
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Edém, únava Časté Bolesť (bolesť chrbta, bolesť kĺbov)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté Zvýšenie hladín transamináz, bilirubínu v krvi, alkalickéj fosfatázy v krvi, cholesterolu v krvi, triglyceridov v krvi, lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL), aktivity lipoproteínovej lipázy, urey v krvi, amoniaku, laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi. Zníženie antitrombínu III, fibrinogénu v krvi, cholesterolu v krvi, lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), celkových bielkovín Časté Zvýšenie amyláz, lipáz, abnormálny elektroencefalogram (EEG) (redukovaná alfa vlnová aktivita, zvýšená theta a delta vlnová aktivita)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy imunitného systému

Spectrila môže indukovať tvorbu protilátok rôznych tried imunoglobulínov (IgG, IgM, IgE). Tieto protilátky môžu vyvolávať klinické alergické reakcie, inaktivovať aktivitu enzýmov alebo urýchliť elimináciu asparaginázy.

Alergické reakcie sa môžu prejavovať ako začervenanie, vyrážka, bolesť (bolesť chrbta, bolesť kĺbov, bolesť brucha), hypotenzia, edém/angioedém, urtikária, dyspnoe, bronchospazmus až anafylaktický šok.

Pravdepodobnosť výskytu alergických reakcií sa zvyšuje s počtom podaných dávok; avšak vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môžu objaviť pri prvej dávke asparaginázy. Väčšina reakcií precitlivenosti na asparaginázu bola pozorovaná vo fázach následnej liečby (re-indukčná liečba, oneskorená intenzifikácia).

V klinickom skúšaní u detí s novodiagnostikovanou ALL (štúdia MC-ASP.5/ALL) sa pozorovali alergické reakcie v nasledovných frekvenciách (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Frekvencie pacientov s alergickými reakciami (MC-ASP.5/ALL; súbor bezpečnostnej analýzy)

Liečebná skupina	Spectrila	Referenčná asparagináza
Počet pacientov	97	101
Alergické reakcie počas 12 hodín po infúzii asparaginázy počas indukčnej liečby	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Akákoľvek alergická udalosť* počas 24 hodín po infúzii asparaginázy počas indukčnej liečby	16 (16 %)	24 (24 %)
<i>*Zahŕňa všetky alergické reakcie počas 12 hodín po infúzii asparaginázy a všetky nežiaduce udalosti s CTCAE označením synkopa (mdloba), hypotenzia, vyrážka, začervenanie, pruritus, dyspnoe, reakcie v mieste vpichu alebo obštrukcia dýchacích ciest počas 24 hodín po infúzii asparaginázy</i>		

U žiadneho z 12 dojčiat vo veku < 1 rok sa počas liečby Spectrilou (štúdia MC-ASP.6/INF) nepozorovali alergické reakcie.

V prípade výskytu alergických príznakov sa má podávanie Spectrily ihneď ukončiť (pozri časť 4.4).

Immunogenicita

V štúdiu u detí/dospievajúcich vo veku 1 – 18 rokov s *de novo* ALL (štúdia MC-ASP.5/ALL) sa do 33. dňa indukčnej liečby namerali pozitívne anti-asparaginázové protilátky najmenej v jednom časovom bode u 10 pacientov v skupine so Spectrilou (10,3 %) a u 9 pacientov v referenčnej skupine (8,9 %).

V porovnateľnom podiele pacientov v oboch skupinách sa vyvinuli anti-asparaginázové protilátky pred začiatkom post-indukčnej fázy liečby (Spectrila 54,6 % vs. referenčná *E. coli*-asparagináza 52,5 %). Väčšina anti-asparaginázových protilátok sa vyvinula v časovom období medzi poslednou infúziou asparaginázy v 33. dni a začiatkom post-indukčnej liečby v 79. dni.

U žiadneho z 12 dojčiat vo veku < 1 rok sa počas liečby Spectrilou (štúdia MC-ASP.6/INF) nepozorovali anti-asparaginázové protilátky.

Hypotyreóza

Bola hlásená prechodná sekundárna hypotyreóza spôsobená pravdepodobne znížením hladiny sérového tyroxínu viažuceho globulínu v dôsledku inhibície syntézy proteínov indukovanej asparaginázou.

Hypoalbuminémia

U pacientov liečených asparaginázou sa ako výsledok porušenia syntézy proteínov veľmi často znižuje hladina sérových bielkovín (najmä albumínu) (pozri časť 4.4). Ako následok hypoalbuminémie sa môžu objaviť opuchy.

Dyslipidémia

U pacientov liečených asparaginázou sa veľmi často pozorujú mierne až stredne závažné zmeny v hodnotách krvných lipidov (napr. zvýšený alebo znížený cholesterol, zvýšené triglyceridy, zvýšená frakcia VLDL a znížená LDL, zvýšená aktivita lipoproteínovej lipázy), ktoré sú vo väčšine prípadov prítomné bez klinických príznakov. Súbežné podávanie glukokortikoidov môže byť prispievajúcim faktorom. V zriedkavých prípadoch však bola hlásená závažná hypertriglyceridémia (triglyceridy > 1 000 mg/dl), ktorá zvyšuje riziko rozvoja akútnej pankreatitídy. Hyperlipidémia spájaná s asparaginázou sa má liečiť v závislosti od jej závažnosti a klinických príznakov.

Hyperamonémia

Hyperamonémia bola u pacientov liečených terapeutickými protokolmi obsahujúcimi asparaginázu hlásená menej často, obzvlášť ak pacienti ešte navyše majú poruchu funkcie pečene. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná hyperamonémia, ktorá môže vyvolávať neurologické poruchy, ako sú záchvaty a kóma.

Hyperglykémia a hypoglykémia

Počas liečby asparaginázou sa veľmi často pozorujú zmeny v endokrinnnej funkcii pankreasu a prejavujú sa prevažne ako hyperglykémia. Tieto reakcie sú zvyčajne prechodné. V zriedkavých prípadoch bola hlásená diabetická ketoacidóza.

U pacientov liečených asparaginázou bola často pozorovaná hypoglykémia, väčšinou bez klinických príznakov. Mechanizmus vedúci k tejto reakcii nie je známy.

Poruchy nervového systému

Nežiaduce reakcie centrálneho nervového systému pozorované u pacientov liečených liečebnými protokolmi obsahujúcimi asparaginázu, zahŕňajú zmeny na EEG, záchvaty, závraty, somnolenciu, kómu a bolesť hlavy.

Príčiny týchto porúch nervového systému nie sú jasné. Hyperamonémiu a trombózu venózných sínusov nemožno vylúčiť.

Počas liečby režimami obsahujúcimi asparaginázu bol v zriedkavých prípadoch pozorovaný syndróm RPLS.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Nauzea/vracanie sa veľmi často pozorujú u pacientov liečených liečebnými režimami obsahujúcimi asparaginázu, ale zvyčajne sú len mierne. Tiež boli hlásené nechutenstvo, strata chuti do jedla, krče v bruchu, hnačka a úbytok hmotnosti.

Akútna pankreatitída sa rozvinula u menej ako 10 % pacientov. V zriedkavých prípadoch sa objavila hemoragická alebo nekrotizujúca pankreatitída. Boli hlásené izolované prípady s fatálnymi následkami. V literatúre bolo hlásených niekoľko prípadov parotitídy spôsobenej asparaginázou.

Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti Spectrily u dojčiat vo veku < 1 rok sú obmedzené.

Dospelí a ďalšie osobitné skupiny pacientov

Kvalitatívne sú nežiaduce účinky vyvolané asparaginázou rovnaké u dospelých a detí; niektoré z týchto nežiaducich účinkov (napr. tromboembolické príhody) sú však známe vyššou frekvenciou výskytu u dospelých pacientov v porovnaní s pediatrickou populáciou.

Vzhľadom na vyššiu frekvenciu komorbidít, ako sú porucha funkcie pečene a/alebo obličiek, pacienti vo veku > 55 rokov zvyčajne tolerujú liečbu asparaginázou horšie ako pediatrickí pacienti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania asparaginázou s klinickými príznakmi. Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba je symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX02

Mechanizmus účinku

Asparagináza hydrolyzuje asparagín na kyselinu asparágovú a amoniak. V porovnaní s normálnymi bunkami majú lymfoblastové nádorové bunky veľmi obmedzenú kapacitu pre syntézu asparagínu z dôvodu významne zníženej expresie asparagínsyntetázy. Preto vyžadujú asparagín, ktorý difunduje z extracelulárneho prostredia. V dôsledku deplecie asparagínu v sére, ktorá je vyvolaná asparaginázou, je porušená syntéza proteínov v lymfoblastových nádorových bunkách, zatiaľ čo väčšina normálnych buniek je ušetrená. Asparagináza môže byť toxická aj pre normálne bunky, ktoré sa rýchlo delia a ktoré sú do určitej miery závislé od exogénneho prísunu asparagínu.

Z dôvodu gradientu koncentrácie asparagínu medzi extra- a intravaskulárnym priestorom sú následne tiež znížené hladiny asparagínu v extravaskulárnych priestoroch, napr. v mozgovomiechovom moku.

Farmakodynamické účinky

V klinickom skúšaní u detí s *de novo* ALL (štúdia MC-ASP.4/ALL) sa preukázalo, že bezprostredne po ukončení infúzie asparaginázou priemerné koncentrácie asparagínu v sére poklesli z koncentrácie pred dávkou približne 40 µM pod dolnú hranicu kvantifikácie bioanalytickej metódy (< 0,5 µM). Priemerné koncentrácie asparagínu v sére zostali pod 0,5 µM ihneď po skončení prvej infúzie asparaginázy až najmenej tri dni po skončení poslednej infúzie. Potom hladiny asparagínu v sére opäť vzrástli a vrátili sa k normálnym hodnotám v priebehu 1 – 3 týždňov.

Okrem asparagínu je asparagináza schopná štiepiť aj aminokyselinu glutamín na kyselinu glutámovú a amoniak, avšak s oveľa menšou účinnosťou. Klinické skúšania s asparaginázou preukázali, že hladiny glutamínu sú ovplyvnené len mierne s veľmi vysokou interindividuálnou variabilitou. Ihneď po skončení infúzie asparaginázy sa hladiny glutamínu v sére znížili maximálne o 50 % z hodnoty pred dávkou približne 400 µM, ale rýchlo sa vrátili k normálnym hodnotám v priebehu niekoľkých hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia u detí/dospievajúcich vo veku 1 – 18 rokov s de novo ALL

Účinnosť a bezpečnosť Spectrily sa porovnávala s natívnou *E. coli*-asparaginázou (referenčný liek) v randomizovanej dvojito-zaslepenom klinickom skúšaní (štúdia MC-ASP.5/ALL, na základe liečebného protokolu DCOG ALL10 pre ALL) u 199 detí/dospievajúcich vo veku 1 – 18 rokov s de novo ALL. Pacienti dostávali 5 000 U/m² asparaginázy (Spectrila verzus referenčná *E. coli* – asparagináza) v 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. a 33. dni indukčnej liečby. Po indukčnej liečbe pacienti pokračovali v liečbe chemoterapeutickými režimami, ktoré zahŕňali aj ďalšiu liečbu asparaginázami. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera pacientov s úplnou depléciou sérového asparagínu (definovaná ako hladiny sérového asparagínu pod dolnú hranicu kvantifikácie (< 0,5 µM) v každom momente od 12. dňa až do 33. dňa) počas indukčnej liečby. Cieľom štúdie bolo dokázať non-inferioritu Spectrily proti referenčnej *E. coli*-asparagináze vzhľadom k primárnemu koncovému ukazovateľu.

Výsledky tejto štúdie sú sumarizované v tabuľke 3:

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti (MC-ASP.5/ALL; súbor kompletnej analýzy)

Liečebná skupina	Spectrila	Referenčná asparagináza
Počet pacientov	98	101
Úplná deplécia sérového asparagínu		
Áno	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
Nie	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Nehodnotiteľné	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Rozdiel (95 % CI ^a); P hodnota ^b	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
Úplná deplécia asparagínu v CSF		
Áno ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
Nie	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
Nehodnotiteľné	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Rozdiel (95 % CI ^a)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Miera úplnej remisie na konci indukčnej liečby		
Áno	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
Nie	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Nehodnotiteľné/neznáme	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Rozdiel (95 % CI ^a)	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
MRD stav na konci indukčnej liečby		
MRD negatívne	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
MRD pozitívne	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
Nehodnotiteľné/neznáme	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Rozdiel (95 % CI ^a)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	

CI = interval spoľahlivosti; CSF =mozgovomiechový mok; MRD = minimálne rezídium ochorenia

^a Absolútne presný interval spoľahlivosti na základe Chan and Zhang

^b Absolútne presný test nepodradenosti pre binomické rozdiely na základe obmedzených odhadov maxima pravdepodobnosti

^c Pacienti boli považovaní za respondentov, ak boli hodnoty asparaginázy v CSF na 33.deň protokolu pod dolnú hranicu kvantifikácie.

Počas indukčnej liečby boli typické nežiaduce účinky asparaginázy, ako sú elevácia pečenej enzýmov/bilirubínu (≥ CTCAE stupeň III: 44,3 % vs. 39,6 %), krvácanie alebo tromboembolizmus (≥ CTCAE stupeň II: 2,1 % vs. 4,0 %) a neurotoxicita (≥ CTCAE stupeň III: 4,1 % vs. 5,9 %), pozorované v porovnateľných frekvenciách v oboch skupinách (Spectrila verzus referenčný liek).

Štúdia u dojčiat s de novo ALL

V nekontrolovanom klinickom skúšaní (štúdia MC-ASP.6/INF) bolo 12 dojčiat (medián veku [rozsah] v čase prvej infúzie: 6 mesiacov [0,5 – 12,2 mesiacov]) s *de novo* ALL liečených Spectrilou v rámci protokolu INTERFANT-06. Pacienti užívali asparaginázu v dávke 10 000 U/m² upravenú podľa aktuálneho veku pacienta v čase podávania (< 6 mesiacov: 6 700 U/m²; 6 – 12 mesiacov: 7 500 U/m²; > 12 mesiacov: 10 000 U/m²) v 15., 18., 22., 25., 29. a 33. dni indukčnej liečby. Deplécia asparagínu v sére bola úplná u 11 z 12 pacientov (92 %). Všetkých 12 pacientov (100 %) bolo po indukčnej liečbe v úplnej remisii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre Spectrily boli stanovené u 7 dospelých pacientov po intravenóznom podaní infúzie 5 000 U/m².

Absorpcia

Asparagináza sa v gastrointestinálnom trakte neabsorbuje, a tak sa Spectrila musí podávať intravenózne.

Distribúcia

Asparagináza je distribuovaná najmä v intravaskulárnom priestore. Priemerná hodnota (štandardná odchýlka, SD) distribučného objemu v ustálenom stave (*volume of distribution at steady state* V_{dss}) bola 2,47 l (0,45 l).

Nezdá sa, že asparagináza prechádza hematoencefalickou bariérou v merateľných množstvách. Medián (rozsah) maximálnych sérových koncentrácií aktivity asparaginázy bol 2 324 U/l (1 625 – 4 819 U/l). Vrchol (C_{max}) aktivity asparaginázy v sére sa dosiahol s oneskorením približne 2 hodiny po skončení infúzie.

Po opakovanom podaní asparaginázy v dávke 5 000 U/m² každý tretí deň sa hladiny aktivity asparaginázy v sére pohybovali v rozmedzí od 108 do 510 U/l.

Biotransformácia

Metabolizmus asparaginázy nie je známy, ale predpokladá sa, že prebieha degradáciou v retikulohistiocytovom systéme a pomocou sérových proteáz.

Eliminácia

Priemerný $\pm$ SD terminálny polčas (polčas eliminácie) aktivity asparaginázy v sére bol $25,8 \pm 9,9$ h, s rozsahom medzi 14,2 a 44,2 h.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V klinických štúdiách s asparaginázou sa najnižšie úrovne aktivity asparaginázy v sére väčšie ako 100 U/l dosiahli u väčšiny pacientov, čo takmer vždy korelovalo s úplnou depléciou asparagínu v sére a mozgovomiechovom moku (*cerebrospinal fluid*, CSF). Dokonca aj niekoľko pacientov s najnižšími hladinami aktivity asparaginázy v sére v rozmedzí 10 – 100 U/l zvyčajne dosiahlo úplnú depléciu asparagínu v sére a v CSF.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre po podaní 5 000 U/m² Spectrily boli stanovené u 14 detí/dospievajúcich (vo veku 2 – 14 rokov) s *de novo* ALL (štúdia MC-ASP.4/ALL). Výsledky sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Farmakokinetické parametre Spectrily u 14 detí/dospievajúcich

Parameter	Medián (rozsah)
Plocha pod krivkou (AUC_{0-72h})	60 165 (38 627 – 80 764) U*h/l
Maximum koncentrácie v sére (C_{max})	3 527 (2 231 – 4 526) U/l
Čas do C_{max}	0 (0 – 2) h
Polčas	17,33 (12,54 – 22,91) h
Celkový klírens	0,053 (0,043 – 0,178) l/h
Distribučný objem	0,948 (0,691 – 2,770) l

Medián najnižšej úrovne aktivity asparaginázy v sére bol meraný u 81 detí/dospievajúcich s *de novo* ALL tri dni po infúzii asparaginázy (tesne pred podaním ďalšej dávky) v priebehu indukčnej liečby a pohyboval sa v rozmedzí od 168 do 184 U/l (štúdia MC-ASP.5/ALL).

Najnižšie úrovne aktivity asparaginázy v sére boli namerané u 12 dojčiat (vo veku od narodenia do 1 roku) s *de novo* ALL (štúdia MC-ASP.6/INF). Medián (rozsah) najnižších aktivít asparaginázy v 18., 25. a 33. dni bol 209 (42 – 330) U/l, 130 (6 – 424) U/l a 32 (1 – 129) U/l, v uvedenom poradí. Medián úrovne aktivity v 33. dni bol nižší v porovnaní s predchádzajúcimi dvoma meraniami čiastočne z dôvodu faktu, že posledná vzorka séra sa odoberala 4 dni po poslednej infúzii asparaginázy, namiesto troch dní v ostatných prípadoch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické farmakologické štúdie toxicity a bezpečnosti po opakovanom podaní na potkanoch neodhalili nijaké zvláštne riziko pre ľudí okrem mierneho, ale významného saluretického účinku pri dávkach pod dávkou odporúčanou pre pacientov s ALL. Navyše boli hodnota pH moču a relatívna hmotnosť obličiek zvýšené pri expozíciách, ktoré sa pokladali za dostatočne vyššie ako maximálna expozícia u ľudí, čo poukázalo na malý význam pri klinickom použití.

Dôkazy z publikovaných údajov s asparaginázou preukázali zanedbateľný mutagénny, klastogenický a karcinogénny potenciál asparaginázy.

Asparagináza spôsobila zvýšenie výskytu malformácií (vrátane malformácií centrálného nervového systému, srdca a skeletu) a úmrtí plodu pri dávkach, ktoré sú podobné alebo vyššie ako tie, ktoré boli klinicky navrhnuté (na báze U/m²) u viacerých živočíšnych druhov vrátane myší, potkanov a/alebo králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Rekonštituovaný a zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 2 dní pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo za kontrolovaných a aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná 20 ml sklenená injekčná liekovka (sklo typu I) uzatvorená butylovou gumenou zátkou, hliníkovým uzáverom a plastovým odtrhávacím viečkom, obsahujúca 10 000 jednotiek asparaginázy.

Každé balenie obsahuje buď 1 alebo 5 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na rozpustenie prášku sa injekčnou striekačkou opatrne vstriečne 3,7 ml vody na injekcie proti vnútornej stene injekčnej liekovky (nestriekať priamo na prášok alebo do prášku). Rozpustenie obsahu sa dosiahne pomalým otáčaním (na zabránenie tvorby peny pri trasení). Rekonstituovaný roztok môže vykazovať miernu opalescenciu.

Vypočítané množstvo asparaginázy sa ďalej rozpustí v 50 až 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

E-mail: contact@medac.de

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. januára 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.