

1. IME ZDRAVILA

Spectrila 10.000 e. prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 10.000 enot asparaginaze*.

Po rekonstituciji en mililiter raztopine vsebuje 2.500 enot asparaginaze.

Ena enota (e.) je opredeljena kot količina encima, ki je potrebna, da sprosti en μmol amoniaka na minuto pri pH 7,3 in 37 °C.

*Izdelane v celicah *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Spectrila je indicirano kot sestavni del kombinirane terapije z delovanjem na novotvorbe za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri pediatričnih bolnikih od rojstva do starosti 18 let in odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Spectrila smejo predpisovati in dajati le zdravniki in zdravstveno osebje, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil z delovanjem na novotvorbe. Dajati se sme le v bolnišnicah, kjer je na voljo ustrezna oprema za reanimacijo.

Odmerjanje

Zdravilo Spectrila se navadno uporablja kot del kombiniranih kemoterapevtskih protokolov z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe (glejte tudi poglavje 4.5).

Odrasli in otroci, starejši od enega leta

Priporočeni intravenski odmerek asparaginaze je 5.000 enot na kvadratni meter (e./m^2) telesne površine vsak tretji dan.

Spremljanje zdravljenja lahko temelji na najmanjši aktivnosti serumske asparaginaze, izmerjene tri dni po dajanju zdravila Spectrila. Če vrednosti aktivnosti asparaginaze ne dosežejo ciljnih ravni, bi lahko prišla v poštev zamenjava z drugim zdravilom z asparaginazo (glejte poglavje 4.4).

Otroci, stari od 0 do 12 mesecev

Na podlagi manjšega števila podatkov je priporočeni intravenski odmerek pri dojenčkih:

- mlajših od 6 mesecev: 6.700 e./m^2 telesne površine,

- starih od 6 do 12 mesecev: 7.500 e./m² telesne površine.

Podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Spectrila pri odraslih je malo.

Podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Spectrila v postindukcijskih fazah zdravljenja je zelo malo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Zdravilo Spectrila pa se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki

Za zdravljenje bolnikov, starejših od 65 let, je na voljo malo podatkov.

Način uporabe

Zdravilo Spectrila se aplicira samo z intravenskim infundiranjem.

Dnevno količino zdravila Spectrila, ki jo bolnik potrebuje, lahko razredčite v končnem volumnu 50-250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Razredčeno raztopino asparaginaze lahko infundirate 0,5 ure do 2 uri.

Asparaginaze ni dovoljeno dajati v obliki bolusnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, kateri koli nativen (nepegiliran) pripravek asparaginaze *E. coli* ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- pankreatitis
- huda okvara jeter (bilirubin > 3-krat zgornja meja normalnih vrednosti [ULN-upper limit of normal]; transaminaze > 10-krat višje od ULN)
- predhodna znana koagulopatija (npr. hemofilija)
- anamneza pankreatitisa, resne krvavitve ali resne tromboze pri predhodnem zdravljenju z asparaginazo

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošne informacije in spremljanje

Med zdravljenjem z asparaginazo se lahko pri bolnikih vseh starostnih skupin pojavijo naslednja smrtno nevarna stanja:

- akutni pankreatitis,
- hepatotoksičnost,
- anafilaksija,

- motnje koagulacije, vključno s simptomatsko trombozo, povezano z uporabo centralnih venskih katetrov,
- hiperglikemična stanja.

Pred uvedbo zdravljenja je treba določiti bilirubin, jetrne transaminaze in koagulacijske parametre (npr. parcialni tromboplastinski čas [PTČ], protrombinski čas [PČ], antitrombin III in fibrinogen). Po dajanju katerega koli zdravila z asparaginazo je priporočljivo skrbno spremljanje bilirubina, jetrnih transaminaz, glukoze v krvi/urinu, koagulacijskih parametrov (npr. PTČ, PČ, antitrombina III, fibrinogena in D-dimera), amilaze, lipaze, trigliceridov in holesterola.

Akutni pankreatitis

Zdravljenje z asparaginazo je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije akutni pankreatitis. Akutni pankreatitis se je razvil pri manj kot 10 % bolnikov. Redko nastane hemoragični ali nekrozantni pankreatitis. Poročali so o posameznih primerih s smrtnim izidom. Klinični simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, navzeo, bruhanje in anoreksijo. Serumska amilaza in lipaza sta navadno zvišani, čeprav sta lahko pri nekaterih bolnikih normalni zaradi okvarjene sinteze beljakovin. Pri bolnikih s hudo hipertrigliceridemijo je večje tveganje nastanka akutnega pankreatitisa. Ti bolniki se ne smejo več zdraviti z nobenim zdravilom z asparaginazo (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.8).

Hepatotoksičnost

V redkih primerih so opisali hudo okvaro jeter, vključno solestazo, zlatenico, nekrozo jeter in odpovedjo jeter s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.8 in 4.5). Jetrne parametre je treba skrbno spremljati pred zdravljenjem z asparaginazo in med njim.

Zdravljenje z asparaginazo je treba prekiniti, če se pri bolnikih razvije huda okvara jeter (bilirubin > 3-krat zgornja meja normalnih vrednosti [ULN-upper limit of normal]; transaminaze > 10-krat višje od ULN), huda hipertrigliceridemija, hiperglikemija ali motnja koagulacije (npr. tromboza venskih sinusov, huda krvavitev).

Alergija in anafilaksija

Zaradi tveganja hudih anafilaktičnih reakcij asparaginaze ne smemo dajati v obliki bolusne intravenske injekcije.

Lahko uporabimo predhoden intrakutani test ali majhen intravenski testni odmerek. Vendar noben od teh postopkov ne omogoča natančne napovedi, pri katerih bolnikih se bo pojavila alergijska reakcija. Če nastopijo alergijski simptomi, je treba takoj prekiniti dajanje asparaginaze in zagotoviti ustrezno zdravljenje, ki lahko vključuje antihistaminike in kortikosteroide.

Motnje koagulacije

Zaradi inhibicije sinteze beljakovin (zmanjšana sinteza faktorjev II, V, VII, VIII in IX, proteinov C in S, antitrombina III [AT III]), ki jo povzroči asparaginaza, se lahko pojavijo motnje koagulacije, ki se kažejo kot tromboza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) ali krvavitev. Zdi se, da je nevarnost tromboze večja kot nevarnost krvavitve. Opisali so tudi simptomatske tromboze, povezane z uporabo centralnih venskih katetrov.

Približno polovica trombotičnih dogodkov je lokalizirana v možganskih žilah. Lahko se pojavi tromboza venskih sinusov. Ishemične možganske kapi so redke.

V zvezi z žilnimi zapleti opisujejo tudi pridobljene ali genetsko zmanjšane fiziološke inhibitorje koagulacije (protein C, protein S, antitrombin).

Pred zdravljenjem z asparaginazo in med njim je pomembno pogosto določanje koagulacijskih parametrov. V primerih, ko je znižan AT III, je treba poiskati nasvet specialista.

Hiperglikemična stanja

Asparaginaza lahko povzroči hiperglikemijo zaradi zmanjšane nastajanja insulina. Poleg tega lahko zmanjša izločanje insulina iz pankreatičnih celic β in okvari delovanje insulinskih receptorjev. Sindrom je navadno samoomejujoč. V redkih primerih pa lahko povzroči diabetično ketoacidozo. Sočasno zdravljenje s kortikosteroidi prispeva k temu učinku. Redno moramo spremljati raven glukoze v serumu in urinu in jo obravnavati, kot je klinično indicirano.

Zdravila z delovanjem na novotvorbe

Ob odmrtnosti tumorskih celic, ki ga povzroči asparaginaza, se lahko sprosti velika količina sečne kisline, ki povzroči hiperurikemijo. Sočasna uporaba drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe prispeva k temu učinku. Agresivna alkalizacija urina in uporaba alopurinola lahko preprečita uratno nefropatijo.

Glukokortikoidi

Pri otrocih z dednimi protrombotičnimi dejavniki tveganja (mutacije faktorja V G1691A, variacija protrombina G20210A, genotip T677T metilentetrahidrofolat-reduktaze [MTHFR], zvišan lipoprotein A, hiperhomocisteinemija) so ugotovili večje tveganje tromboze med indukcijskim zdravljenjem z asparaginazo in prednizonom.

Kontraceptivi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z asparaginazo ter 7 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Ker ni mogoče izključiti posredne interakcije med učinkovinami v peroralnih kontraceptivih in asparaginazo, peroralni kontraceptivi v taki klinični situaciji niso dovolj varni (glejte poglavje 4.6).

Bolniki, pozitivni na kromosom Philadelphia

Varnosti in učinkovitosti zdravila Spectrila pri bolnikih, pozitivnih na kromosom Philadelphia, niso dokazali.

Priporočeni kontrolni pregledi za bolnike vseh starostnih skupin

Aktivnost asparaginaze

Merjenje aktivnosti asparaginaze v serumu ali plazmi lahko opravimo, da izključimo možnost pospešenega zmanjšanja aktivnosti asparaginaze. Raven je treba po možnosti izmeriti tri dni po zadnjem dajanju asparaginaze, navadno torej neposredno pred dajanjem naslednjega odmerka asparaginaze. Nizko raven aktivnosti asparaginaze pogosto spremlja pojav antiasparaginaznih protiteles. V takih primerih je treba razmisliti o prehodu na drugačno zdravilo z asparaginazo. Najprej je treba poiskati nasvet specialista.

Hipoalbuminemija

Zaradi motene sinteze beljakovin se raven serumskih beljakovin (posebno albumina) pri bolnikih, zdravljenih z asparaginazo, zelo pogosto zmanjša. Ker so serumske beljakovine pomembne za funkcijo vezave in transporta nekaterih zdravilnih učinkovin, je treba redno spremljati raven serumskih beljakovin.

Hiperamonemija

Koncentracijo amoniaka v plazmi je treba določiti pri vseh bolnikih z nepojasnjenimi nevrološkimi simptomi ali hudim in dolgotrajnim bruhanjem. V primeru hiperamonemije s hudimi kliničnimi simptomi je treba uvesti terapevtske in farmakološke ukrepe, ki hitro zmanjšajo koncentracijo

amoniaka v plazmi (npr. omejitev beljakovin in hemodializa), odpravijo katabolična stanja in zvečajo odstranjevanje dušikovih odpadnih snovi, ter poiskati nasvet specialista.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS) se lahko redko pojavi med zdravljenjem s katero koli asparaginazo (glejte poglavje 4.8). Za ta sindrom so na magnetno-rezonančnih slikah značilne reverzibilne (od nekaj dni do nekaj mesecev trajajoče) lezije/edemi, predvsem v zadajšnjih predelih možganov. Simptomi RPLS v glavnem vključujejo zvišan krvni tlak, epileptične napade, glavobole, spremembe duševnega stanja in akutno okvaro vida (predvsem kortikalno slepoto ali homonimno hemianopsijo). Ni jasno, ali RPLS povzročajo asparaginaza, sočasno zdravljenje ali osnovne bolezni.

RPLS zdravimo simptomatsko, vključno z ukrepi za zdravljenje kakršnih koli epileptičnih napadov. Mogoče bo potrebna ukinitve ali zmanjšanje odmerka sočasno uporabljenih imunosupresivnih zdravil. Treba je poiskati nasvet specialista.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošno

Asparaginaza lahko zveča toksičnost drugih zdravil s svojim vplivom na funkcijo jeter, na primer zvečana hepatotoksičnost potencialno hepatotoksičnih zdravil, zvečana toksičnost zdravil, ki se presnavljajo v jetrih ali vežejo na plazemske beljakovine, in spremenjena farmakokinetika in farmakodinamika zdravil, vezanih na plazemske beljakovine. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki jih presnavljajo jetra.

Kadar bolnik sočasno z asparaginazo prejema potencialno hepatotoksična zdravila, je treba spremljati jetrne parametre (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Mielosupresivne učinkovine

Med zdravljenjem s terapevtskimi shemami, ki vsebujejo asparaginazo, se lahko pojavijo mielosupresija, ki lahko prizadene vse tri mieloide celice (eritrocite, levkocite, trombocite), in okužbe. Pomemben dejavnik, ki prispeva k temu, je sočasno zdravljenje z mielosupresivnimi zdravili in zdravili, za katera je znano, da povzročajo okužbe, zato je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov mielosupresije in okužb (glejte poglavje 4.8).

Vinkristin

Toksičnost vinkristina se lahko sešteva s toksičnostjo asparaginaze, če damo bolniku obe zdravili sočasno. Zato je treba vinkristin dati 3 do 24 ur pred dajanjem asparaginaze, da se toksičnost čim bolj zmanjša.

Glukokortikoidi in/ali antikoagulant

Sočasna uporaba glukokortikoidov in/ali antikoagulantov z asparaginazo lahko zveča tveganje sprememb koagulacijskih parametrov (glejte poglavje 4.4).

To lahko zveča nagnjenost h krvavitvi (antikoagulant) ali trombozi (glukokortikoidi). Zato je ob sočasnem dajanju antikoagulantov (npr. kumarin, heparin, dipiridamol, acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila) ali glukokortikoidov, potrebna previdnost.

Metotreksat (MTX)

Ugotovili so, da inhibicija sinteze beljakovin zaradi izpraznitve zaloga asparagina, ki jo povzroči asparaginaza, zmanjša citotoksični učinek MTX, ki za svojo aktivnost proti novotvorbam potrebuje replikacijo celic. Ta antagonizem je viden, če damo asparaginazo prej kot metotreksat ali sočasno z njim. Nasprotno se protitumorsko delovanje metotreksata zveča, če damo asparaginazo 24 ur po

zdravljenju z metotreksatom. Pokazali so, da ta shema zdravljenja zmanjša gastrointestinalne in hematološke učinke metotreksata.

Citarabin

Laboratorijski podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se učinkovitost velikih odmerkov citarabina zmanjša, če damo pred njim asparaginazo. Če pa damo asparaginazo po citarabinu, so ugotovili sinergističen učinek. Ta učinek je bil najizrazitejši pri intervalu okoli 120 ur med dajanjem zdravil.

Vakcinacija

Sočasna vakcinacija z živimi vakcinami zveča tveganje resne okužbe. Zato ne smemo imunizirati bolnika z živimi vakcinami prej kot 3 mesece po dokončanju sheme antilevkemičnega zdravljenja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo in ne smejo zanositi, ko se zdravijo s kemoterapijo, katere del je asparaginaza, ter 7 mesecev po končanem zdravljenju. Ker ni mogoče izključiti posredne interakcije med učinkovinami v peroralnih kontraceptivih in asparaginazo, peroralni kontraceptivi v taki klinični situaciji niso dovolj varni. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati drugo metodo, ne peroralnih kontraceptivov (glejte poglavje 4.4).

Moški morajo uporabljati učinkovite kontracepcijske ukrepe in jim je treba svetovati, naj ne spočnejo otroka, ko prejemajo asparaginazo in 4 mesece po končanem zdravljenju.

Nosečnost

Podatkov o uporabi asparaginaze pri nosečnicah ni. Opravili niso nobenih študij razmnoževanja pri živalih z asparaginazo, so pa študije z drugimi zdravili z asparaginazo pri miših, podganah, piščancih in kuncih pokazale embriotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in njenega mehanizma delovanja zdravila Spectrila ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z asparaginazo.

Dojenje

Ni znano, ali se asparaginaza pri človeku izloča v materino mleko. Ker se lahko pri dojenih otrocih pojavijo potencialno resni neželeni učinki, je treba med dojenjem zdravljenje z zdravilom Spectrila prekiniti.

Plodnost

Ni podatkov o učinku asparaginaze na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Spectrila ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, posebno prek svojih potencialnih učinkov na živčevje in prebavila (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Primarna toksičnost asparaginaze je posledica imunoloških reakcij, ki jih povzroča izpostavljanje bakterijski beljakovini. Preobčutljivostne reakcije segajo od prehodnih vročinskih oblivov ali izpuščaja in urtikarije do bronhospazma, angioedema in anafilaksije.

Poleg tega lahko zdravljenje z asparaginazo povzroči motnje v organskih sistemih, v katerih je visoka raven sinteze beljakovin. V glavnem lahko zmanjšana sinteza beljakovin povzroči okvaro jeter, akutni pankreatitis, zmanjšano nastajanje insulina s hiperglikemijo, zmanjšano nastajanje koagulacijskih faktorjev (predvsem fibrinogena in antitrombina III), kar povzroči motnje koagulacije (tromboza, krvavitev), in zmanjšano nastajanje lipoproteinov, ki povzroči hipertrigliceridemijo.

Večina resnih neželenih učinkov zdravila Spectrila vključuje hude preobčutljivostne reakcije, na primer anafilaktični šok (redko), trombembolične dogodke (pogosti), akutni pankreatitis (pogost) in hudo hepatotoksičnost, npr. zlatenico, nekrozo jeter, odpoved jeter (redka).

Med najpogostejše (zelo pogosti) opaženimi neželenimi učinki zdravila Spectrila so preobčutljivostne reakcije, hiperglikemija, hipoalbuminemija, navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, edemi, utrujenost in spremembe laboratorijskih parametrov (npr. transaminaze, bilirubin, lipidi v krvi, koagulacijski parametri).

Ker se zdravilo Spectrila navadno uporablja v kombinirani terapiji z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe, je razmejitev od neželenih učinkov drugih zdravil pogosto težavna.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so bili zbrani v kliničnih preskušanjih z zdravilom Spectrila pri 125 otrocih z na novo diagnosticirano akutno limfoblastno levkemijo in iz izkušenj v obdobju trženja drugih zdravil z asparaginazo, ki izvirajo iz *E. coli*, pri otrocih in odraslih. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najprej najpogostejši. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti v tej preglednici so opredeljene z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1

Organski sistem	Pogostnost in neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Neznana okužbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), anemija, levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Zelo pogosti preobčutljivost, vključno z vročinskimi oblivi, izpuščajem, hipotenzijo, edemi/angioedemom, urtikarijo, dispnejo Pogosti preobčutljivost, vključno z bronhospazmom Redki anafilaktični šok

Organski sistem	Pogostnost in neželeni učinki
Bolezni endokrinega sistema	Zelo redki sekundarni hipotiroidizem, hipoparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti hiperglikemija, hipoalbuminemija Pogosti hipoglikemija, zmanjšan apetit, hujšanje Občasni hiperurikemija, hiperamonemija Redki diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	Pogosti depresija, halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja	Pogosti nevrolški znaki in simptomi, vključno z agitiranostjo, omotičnostjo in zaspanostjo Občasni glavoboli Redki ishemična možganska kap, sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS), konvulzije, motnje zavesti vključno s komo Zelo redki tremor
Žilne bolezni	Pogosti tromboza, predvsem tromboza kavernoznega sinusa ali globoka venska tromboza, krvavitev
Bolezni prebavil	Zelo pogosti driska, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu Pogosti akutni pankreatitis Redki hemoragični pankreatitis, nekrozantni pankreatitis, parotitis Zelo redki pankreatitis s smrtnim izidom, pankreatična psevdocista
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki odpoved jeter z možnim smrtnim izidom, nekroza jeter, holestaza, zlatenica Neznana steatoza jeter

Organski sistem	Pogostnost in neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti edem, utrujenost Pogosti bolečina (bolečina v hrbtu, bolečina v sklepih)
Preiskave	Zelo pogosti zvišanje transaminaz, bilirubina v krvi, alkalne fosfataze v krvi, holesterola v krvi, trigliceridov v krvi, lipoproteina zelo majhne gostote (VLDL), aktivnosti lipoproteinske lipaze, sečnine v krvi, amoniaka, laktatne dehidrogenaze (LDH) v krvi znižanje antitrombina III, fibrinogena v krvi, holesterola v krvi, lipoproteina majhne gostote (LDL), celotnih beljakovin Pogosti zvišanje amilaze, lipaze, abnormalen elektroencefalogram (EEG) (zmanjšana aktivnost valov alfa, zvečana aktivnost valov theta in delta)

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni imunskega sistema

Zdravilo Spectrila lahko sproži nastajanje protiteles, ki spadajo v različne skupine imunoglobulinov (IgG, IgM, IgE). Ta protitelesa lahko sprožijo klinične alergijske reakcije, inaktivirajo encimsko aktivnost ali pospešijo izločanje asparaginaze.

Alergijske reakcije se lahko kažejo kot vročinski oblivi, izpuščaj, bolečina (bolečina v sklepih, bolečina v križu in bolečina v trebuhu), hipotenzija, edem/angioedem, urtikarija, dispneja, bronhospazem in vse do anafilaktičnega šoka.

Verjetnost pojavljanja alergijskih reakcij se zvečuje s številom danih odmerkov, vendar se lahko v zelo redkih primerih reakcije pojavijo že pri prvem odmerku asparaginaze. Največ preobčutljivostnih reakcij na asparaginazo ugotavljajo med poznejšimi fazami zdravljenja (reindukcijsko zdravljenje, odložena intenzifikacija).

V kliničnem preskušanju pri otrocih z na novo diagnosticirano ALL (študija MC-ASP.5/ALL) so ugotovili naslednje pogostnosti alergijskih dogodkov (preglednica 2).

Preglednica 2: Pogostnost bolnikov z alergijskimi reakcijami (MC-ASP.5/ALL; skupina za varnostno analizo)

Skupina zdravljenja	Zdravilo Spectrila	Referenčna asparaginaza
število bolnikov	97	101
alergijske reakcije v 12 urah po infuziji asparaginaze med indukcijskim zdravljenjem	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
kateri koli alergijski dogodek* v 24 urah po infuziji asparaginaze med indukcijskim zdravljenjem	16 (16 %)	24 (24 %)
*Vključno z vsemi alergijskimi reakcijami v 12 urah po infuziji asparaginaze in vsemi neželenimi učinki, označenimi z izrazi CTCAE sinkopa (omedlevica), hipotenzija, izpuščaj, vročinski oblivi, pruritus, dispnea, reakcija na mestu injiciranja ali zapora dihalnih poti v 24 urah po infuziji asparaginaze.		

Med zdravljenjem z zdravilom Spectrila niso pri nobenem od 12 dojenčkov, mlajših od 1 leta, opazili alergijskih reakcij (študija MC-ASP.6/INF).

Če se pojavijo alergijski simptomi, je treba takoj prekiniti dajanje zdravila Spectrila (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

V študiji pri otrocih in mladostnikih, starih 1–18 let, z *de novo* ALL (študija MC-ASP.5/ALL) je bilo do 33. dne indukcijskega zdravljenja 10 bolnikov v skupini z zdravilom Spectrila (10,3 %) in 9 v referenčni skupini (8,9 %) pozitivnih za antiasparaginazna protitelesa vsaj v eni časovni točki.

V obeh skupinah so se pri primerljivem deležu bolnikov razvila antiasparaginazna protitelesa pred začetkom faze postindukcijskega zdravljenja (zdravilo Spectrila 54,6 % proti referenčni asparaginazi *E. coli* 52,5 %). Večina antiasparaginaznih protiteles se je razvila v časovnem intervalu med zadnjo infuzijo asparaginaze 33. dne in začetkom postindukcijskega zdravljenja 79. dne.

Pri nobenem od 12 dojenčkov, mlajših od 1 leta, niso med zdravljenjem z zdravilom Spectrila zaznali antiasparaginaznih protiteles (študija MC-ASP.6/INF).

Hipotiroidizem

Poročali so o prehodnem sekundarnem hipotiroidizmu, ki ga verjetno povzroča zmanjšanje serumskega globulina, ki veže tiroksin, zaradi inhibicije sinteze beljakovin, ki jo povzroča asparaginaza.

Hipoalbuminemija

Kot posledica ovirane sinteze beljakovin se pri bolnikih, zdravljenih z asparaginazo, zelo pogosto zniža raven serumskih beljakovin (posebno albuminov) (glejte poglavje 4.4). Kot posledica se lahko pojavijo edemi zaradi hipoalbuminemije.

Dislipidemija

Pri bolnikih, zdravljenih z asparaginazo, zelo pogosto ugotavljamo blage do zmerne spremembe vrednosti krvnih lipidov (npr. zvišan ali znižan holesterol, zvišani trigliceridi, zvišana frakcija VLDL in znižan LDL, zvečana aktivnost lipoproteinske lipaze), ki so večinoma brez kliničnih simptomov. Sočasno dajanje glukokortikoidov utegne biti dejavnik, ki k temu prispeva. Vendar so v redkih primerih poročali o hudi hipertrigliceridemiji (trigliceridi >1.000 mg/dl), ki zvečuje nevarnost razvoja akutnega pankreatitisa. Hiperlipidemijo, povezano z asparaginazo, moramo zdraviti odvisno od njene izraženosti in od kliničnih simptomov.

Hiperamonemija

O hiperamonemiji so občasno poročali pri bolnikih, zdravljenih s terapevtskimi protokoli, ki vsebujejo asparaginazo, še posebno pri bolnikih z okvaro jeter. V zelo redkih primerih so poročali o hudi hiperamonemiji, ki lahko povzroča nevrološke težave, na primer epileptične napade in komo.

Hiperglikemija in hipoglikemija

Spremembe endokrine funkcije pankreasa zelo pogosto ugotavljajo med zdravljenjem z asparaginazo, kažejo pa se pretežno kot hiperglikemija. Ti dogodki so navadno prehodni. V redkih primerih so poročali o diabetični ketoacidozi.

Pri bolnikih, zdravljenih z asparaginazo, so pogosto opazili hipoglikemijo, navadno brez kliničnih simptomov. Mehanizem, ki privede do te reakcije, ni znan.

Bolezni živčevja

Neželeni učinki na centralno živčevje, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih s terapevtskimi protokoli, ki vsebujejo asparaginazo, vključujejo spremembe EEG, epileptične napade, omedlevico, somnolenco, komo in glavobol.

Vzroki teh bolezni živčevja niso jasni. Mogoče bo treba izključiti hiperamonemijo in trombozo venskih sinusov.

V redkih primerih so med zdravljenjem s terapevtskimi shemami, ki vsebujejo asparaginazo, ugotavljali RPLS.

Bolezni prebavil

Navzeo in bruhanje zelo pogosto opažajo pri bolnikih, zdravljenih s terapevtskimi shemami, ki vsebujejo asparaginazo, a sta navadno blaga. Poročali so tudi o anoreksiji, izgubi apetita, trebušnih krčih, driski in hujšanju.

Akutni pankreatitis se je razvil pri manj kot 10 % bolnikov. V redkih primerih se pojavi hemoragični ali nekrozantni pankreatitis. Obstajajo posamezna poročila o smrtnih izidih. V literaturi so poročali o redkih primerih parotitisa, povzročenega z asparaginazo.

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti zdravila Spectrila pri dojenčkih, mlajših od 1 leta, je malo.

Odrasli in druge posebne skupine bolnikov

Pri odraslih in otrocih ugotavljajo kvalitativno enake neželene učinke zdravila, ki jih povzroča asparaginaza; vendar je znano, da se nekateri od teh neželenih učinkov (npr. trombembolični dogodki) pogostejše pojavljajo pri odraslih bolnikih kot v pediatrični populaciji.

Zaradi pogostejše sočasne prisotnosti drugih bolezni, npr. okvar jeter in/ali ledvic, bolniki, starejši od 55 let, navadno slabše prenašajo zdravljenje z asparaginazo kot pediatrični bolniki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na (glejte spodnje podatke).

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali niso o nobenem primeru prevelikega odmerjanja asparaginaze s kliničnimi simptomi. Specifičnega antidota ni na voljo. Zdravljenje je simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX02

Mehanizem delovanja

Asparaginaza hidrolizira asparagin v asparaginsko kislino in amoniak. Za razliko od normalnih celic imajo limfoblastne tumorske celice zelo omejeno sposobnost sintetiziranja asparagina zaradi značilno zmanjšane ekspresije asparaginske sintetaze. Zato potrebujejo asparagin, ki difundira iz zunajceličnega okolja. Kot rezultat izčrpanja asparagina v serumu, ki ga povzroči asparaginaza, je sinteza beljakovin v limfoblastnih tumorskih celicah motena, kar pa ne vpliva na večino normalnih celic. Asparaginaza je lahko toksična tudi za normalne celice, ki se hitro delijo in so do neke mere odvisne od eksogene preskrbe z asparaginom.

Zaradi koncentracijskega gradienta asparagina med ekstravaskularnim in intravaskularnim prostorom se nato koncentracija asparagina zniža tudi v ekstravaskularnih prostorih, npr. cerebrospinalni tekočini.

Farmakodinamični učinki

V kliničnem preskušanju pri otrocih z *de novo* ALL (študija MC-ASP.4/ALL) so pokazali, da so se takoj po koncu infuzije asparaginaze srednje serumske koncentracije asparagina znižale s koncentracij pred odmerkom, ki so bile okrog 40 μM , na vrednosti pod spodnjo mejo kvantitativnega določanja bioanalitične metode ($<0,5 \mu\text{M}$). Srednja serumska koncentracija asparagina je ostala pod 0,5 μM od takoj po koncu prve infuzije asparaginaze do vsaj tri dni po zadnji infuziji. Nato se je raven serumskega asparagina spet zviševala in dosegla normalne vrednosti po 1–3 tednih.

Poleg asparagina lahko asparaginaza cepi tudi aminokislino glutamin v glutaminsko kislino in amoniak, vendar mnogo manj učinkovito. Klinična preskušanja z asparaginazo so pokazala, da ta le zmerno vpliva na koncentracijo glutamina z zelo veliko interindividualno variabilnostjo. Takoj po koncu infuzije asparaginaze se je serumska raven glutamina zmanjšala za največ 50 % od ravni pred odmerkom, ki je bila okrog 400 μM , a se je hitro, v nekaj urah, vrnila na normalne vrednosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija pri otrocih in mladostnikih, starih 1–18 let, z de novo ALL

Učinkovitost in varnost zdravila Spectrila so primerjali z nativno asparaginazo *E. coli* (referenčno zdravilo) v randomiziranem dvojno slepem kliničnem preskušanju (študija MC-ASP.5/ALL; na podlagi protokola zdravljenja ALL DCOG ALL10) pri 199 otrocih/mladostnikih, starih 1–18 let z *de novo* ALL. Bolniki so prejeli po 5.000 E/m² asparaginaze (zdravila Spectrila oziroma referenčne asparaginaze *E. coli*) na 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. in 33. dan indukcijskega zdravljenja. Po indukcijskem zdravljenju so bolniki nadaljevali zdravljenje s kemoterapevtskimi shemami, v katere je bilo vključeno nadaljnje zdravljenje z asparaginazami.

Primarni končni opazovani dogodek je bil delež bolnikov s popolnim izčrpanjem asparagina v serumu (ki je bilo definirano kot koncentracija asparagina v serumu, nižja od spodnje meje kvantitativnega določanja ($<0,5 \mu\text{M}$) v vseh časovnih točkah, merjenih od 12. do 33. dne) med indukcijskim zdravljenjem. Cilj študije je bil dokazati neinferiornost zdravila Spectrila v primerjavi z referenčno asparaginazo *E. coli* glede primarnega končnega opazovanega dogodka.

Rezultati te študije so povzeti v preglednici 3:

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti (MC-ASP.5/ALL; analiza vseh podatkov)

Skupina glede na zdravilo	Zdravilo Spectrila	Referenčna asparaginaza
Število bolnikov	98	101
Popolno izčrpanje asparagina v serumu		
da	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
ne	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
ni mogoče oceniti	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
razlika (95 % CI ^a); vrednost P ^b	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
Popolno izčrpanje asparagina v CSF		
da ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
ne	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
ni mogoče oceniti	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
razlika (95 % CI ^a)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Celotna pogostnost remisije na koncu indukcijskega zdravljenja		
da	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
ne	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
ni mogoče oceniti/ni znano	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
razlika (95 % CI ^a)	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
Status MRD na koncu indukcijskega zdravljenja		
MRD negativna	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
MRD pozitivna	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
ni mogoče oceniti/ni znano	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
razlika (95 % CI ^a)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	
CI = interval zaupanja; CSF = cerebrospinalna tekočina; MRD = minimalna rezidualna bolezen		
^a Brezpogojni natančni interval zaupanja po Chanu in Zhangu		
^b Brezpogojni natančni preskus neinferiornosti za binomialne razlike na podlagi omejenih ocen največje verjetnosti		
^c Veljalo je, da so se bolniki odzvali na zdravljenje, če so bile vrednosti asparagina v CSF na 33. dan po protokolu pod spodnjo mejo kvantitativnega določanja.		

Med indukcijskim zdravljenjem so ugotavljali za asparaginazo značilne neželene učinke, kot so zvišani jetrni encimi/bilirubin ($\geq$ CTCAE stopnje III: 44,3 % v primerjavi z 39,6 %), krvavitev ali trombembolija ($\geq$ CTCAE stopnje II: 2,1 % v primerjavi s 4,0 %) in nevrotoksičnost ($\geq$ CTCAE stopnje III: 4,1 % v primerjavi s 5,9 %), s primerljivimi pogostnostmi v obeh skupinah (zdravilo Spectrila v primerjavi z referenco).

Študija pri dojenčkih z de novo ALL

V nekontroliranem kliničnem preskušanju (študija MC-ASP.6/INF) so zdravili 12 dojenčkov (mediana starost [razpon] v času prve infuzije: 6 mesecev [0,5–12,2 meseca]) z *de novo* ALL z zdravilom Spectrila po protokolu INTERFANT-06. Bolniki so prejeli asparaginazo v odmerku 10.000 e./m², prilagojenem glede na trenutno starost bolnika v času dajanja (<6 mesecev: 6.700 e./m²; 6–12 mesecev: 7.500 e./m²; >12 mesecev: 10.000 e./m²) na 15., 18., 22., 25., 29. in 33. dan indukcijskega zdravljenja. Izčrpanje asparagina v serumu je bilo popolno pri 11 bolnikih od 12 bolnikov (92 %). Vseh 12 bolnikov (100 %) je bilo po indukcijskem zdravljenju v popolni remisiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre zdravila Spectrila so določili pri 7 odraslih bolnikih po intravenski infuziji 5.000 e./m².

Absorpcija

Asparaginaza se v prebavilih ne absorbira, zato moramo zdravilo Spectrila dajati intravensko.

Porazdelitev

Asparaginaza se porazdeli v glavnem znotraj intravaskularnega prostora. Povprečje (standardna deviacija, SD) porazdelitvenega volumna v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je bilo 2,47 l (0,45 l).

Zdi se, da asparaginaza ne prehaja v merljivih količinah skozi krvno-možgansko pregrado.

Mediana (razpon) največje serumske koncentracije aktivnosti asparaginaze je bila 2.324 e./l (1.625–4.819 e./l). Največja (C_{max}) aktivnost asparaginaze v serumu je bila dosežena z zakasnitvijo približno 2 ur po koncu infuzije.

Po ponovnem dajanju asparaginaze v odmerku 5.000 e./m² vsak tretji dan je bila najnižja raven aktivnosti asparaginaze v serumu v razponu od 108 do 510 e./l.

Biotransformacija

Presnova asparaginaze ni znana, mislijo pa, da poteka preko degradacije v retikulo-histiocitnem sistemu in s posredovanjem serumskih proteaz.

Izločanje

Povprečni $\pm$ SD končni razpolovni čas (razpolovni čas izločanja) aktivnosti asparaginaze v serumu je bil $25,8 \pm 9,9$ ure, z razponom med 14,2 in 44,2 ure.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V kliničnih preskušanjih z asparaginazo je večina bolnikov dosegla najnižjo raven serumske aktivnosti asparaginaze več kot 100 e./l, kar je skoraj vedno sovpadalo s popolnim izčrpanjem asparagina v serumu in cerebrospinalni tekočini (CSF). Celo pri tistih nekaj bolnikih, ki so imeli najnižjo raven serumske aktivnosti asparaginaze 10–100 e./l, je navadno bilo prisotno popolno izčrpanje asparagina v serumu in CSF.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre po dajanju 5.000 e./m² zdravila Spectrila so določili pri 14 otrocih/mladostnikih (starih 2–14 let) z *de novo* ALL (študija MC-ASP.4/ALL). Rezultati so navedeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Farmakokinetični parametri zdravila Spectrila pri 14 otrocih/mladostnikih

Parameter	Mediana (razpon)
površina pod krivuljo (AUC_{0-72h})	60.165 (38.627–80.764) e.*h/l
največja koncentracija v serumu (C_{max})	3.527 (2.231–4.526) e./l
čas do C_{max}	0 (0–2) h
razpolovni čas	17,33 (12,54–22,91) h
skupni očistek	0,053 (0,043–0,178) l/h
porazdelitveni volumen	0,948 (0,691–2,770) l

Mediano najnižjo aktivnost asparaginaze v serumu so izmerili pri 81 otrocih/mladostnikih z *de novo* ALL tri dni po infuziji asparaginaze (tik preden je bilo treba dati naslednji odmerek) med indukcijskim zdravljenjem in je bila v mejah med 168 in 184 e./l (študija MC-ASP.5/ALL).

Najnižjo raven serumske aktivnosti so merili pri 12 dojenčkah (starost od rojstva do 1 leta) z *de novo* ALL (študija MC-ASP.6/INF). Mediana (razpon) najnižja aktivnost asparaginaze v serumu na 18., 25. in 33. dan je bila 209 (42–330) e./l, 130 (6–424) e./l oziroma 32 (1–129) e./l. Do manjše ravni mediane aktivnosti na 33. dan kot pri prejšnjih dveh meritvah je prišlo deloma zato, ker je bil zadnji vzorec seruma odvzet 4 dni po zadnji infuziji asparaginaze namesto 3 dni po njej kot v drugih primerih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije toksičnosti in varnostne farmakologije ponavljajočih se odmerkov pri podganah ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen majhnega, a značilnega saluretičnega učinka pri odmerkih, manjših od priporočenega odmerka za bolnike z ALL. Poleg tega sta se vrednost pH urina in relativna masa ledvic zvečali pri izpostavljenostih, za katere menimo, da dovolj presegajo največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Sodeč po objavljenih podatkih za asparaginazo je mutageni, klastogeni in kancerogeni potencial asparaginaze zanemarljiv.

Asparaginaza je pri več živalskih vrstah, med drugim pri miših, podganah in/ali kuncih, povzročila zvečano incidenco malformacij (vključno z malformacijami centralnega živčevja, srca in skeleta) in fetalnih smrti v odmerkih, ki so podobni tistim ali večji od tistih, ki so predlagani za klinično uporabo (na podlagi e./m²).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Rekonstituirana in razredčena raztopina

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 2 dni pri 2 °C–8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja med uporabo in razmere shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, shranjevanje pa naj bi normalno ne trajalo dalj od 24 ur pri 2 °C–8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in razredčenje opravljena v kontroliranih in validirano aseptičnih razmerah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna 20-mililitrska steklena viala (steklo tipa 1), zaprta z zamaškom iz butilne gume, aluminijasto zaporko in plastičnim dvižnim pokrovčkom, ki vsebuje 10.000 enot asparaginaze.

Eno pakiranje vsebuje 1 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek raztopite tako, da z injekcijsko brizgo previdno izbrizgate 3,7 ml vode za injekcije proti notranji steni viala (ne brizgajte vode neposredno na prašek ali vanj). Vsebino raztopite tako, da vialo počasi obračate (pazite, da ne bo nastala pena zaradi stresanja). Rekonstituirana raztopina je lahko rahlo opalescenčna.

Izračunano količino asparaginaze še nadalje raztopite v 50 do 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. januar 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 24. september 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03/2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.