

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spectrila 10 000 E pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 10 000 enheter av asparaginas*.
Efter beredning innehåller varje milliliter lösning 2 500 enheter av asparaginas.

En enhet (E) definieras som den mängd enzym som krävs för att frigöra en μmol ammoniak per minut vid pH 7,3 och 37 °C.

*Framställs i *Escherichia coli*-celler med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spectrila används som en komponent i antineoplastisk kombinationsbehandling av akut lymfoblastleukemi (ALL) hos pediatrika patienter från födseln till 18 års ålder samt hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Spectrila bör förskrivas och administreras av läkare och sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av antineoplastiska läkemedel. Det får endast ges i sjukhusmiljö där lämplig återupplivningsutrustning finns tillgänglig.

Dosering

Spectrila används vanligtvis som en del av kombinerade cytostatikaprotokoll tillsammans med andra antineoplastiska läkemedel (se även avsnitt 4.5).

Vuxna och barn över 1 år

Rekommenderad intravenös dos av asparaginas är 5 000 enheter per kvadratmeter (E/m^2) kroppsytta (body surface area, BSA) som ges var tredje dag.

Behandlingen kan övervakas baserat på den sänkta asparaginasaktiviteten i serum som uppmäts tre dagar efter administrering av Spectrila. Om värdena för asparaginasaktivitet inte når målvärdena kan byte till ett annat asparaginaspreparat övervägas (se avsnitt 4.4).

Barn 0–12 månader

Baserat på begränsade data gäller följande rekommendation för spädbarn:

- yngre än 6 månader: 6 700 E/m^2 BSA
- 6–12 månader: 7 500 E/m^2 BSA.

Data om effekt och säkerhet för Spectrila hos vuxna är begränsade.

Data om effekt och säkerhet för Spectrila i behandlingsfaserna efter induktion är mycket begränsade.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Spectrila bör emellertid inte användas till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Tillgängliga data för behandling av patienter som är över 65 år är begränsade.

Administreringssätt

Spectrila är endast avsett för administrering via intravenös infusion.

Den dagliga mängden av Spectrila som behövs per patient kan spädas i en slutlig volym av 50–250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Den utspädda lösningen av asparaginas kan infunderas under 0,5 till 2 timmar.

Asparaginas får inte administreras som en bolusdos.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, en nativ (icke-pegylerad) beredning av *E. coli*-asparaginas eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pankreatit.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 3 gånger den övre normalgränsen [ULN]; transaminaser > 10 gånger ULN).
- Befintlig känd koagulopati (t.ex. hemofili).
- Pankreatit, allvarlig blödning eller allvarlig trombos med tidigare asparaginasbehandling i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmän information och övervakning

Följande livshotande situationer kan uppkomma under behandling med asparaginas hos patienter i alla åldersgrupper:

- akut pankreatit
- levertoxicitet
- anafylaxi
- koagulationsrubbningar inklusive symtomatisk trombos relaterad till användningen av centrala venkatetrar
- hyperglykemiska tillstånd.

Innan behandling inleds ska bilirubin, levertransaminaser och koagulationsparametrar (t.ex. partiell tromboplastintid [PTT], protrombintid [PT], antitrombin III och fibrinogen) bestämmas.

Efter administrering av något asparaginaspreparat rekommenderas noggrann övervakning av bilirubin, levertransaminaser, blod-/uringlukos, koagulationsparametrar (t.ex. PTT, PT, antitrombin III, fibrinogen och D-dimer), amylas, lipas, triglycerider och kolesterol.

Akut pankreatit

Behandling med asparaginas ska avbrytas för patienter som utvecklar akut pankreatit. Akut pankreatit har utvecklats hos mindre än 10 % av alla patienter. I sällsynta fall uppkommer hemorragisk eller nekrotiserande pankreatit. Det finns enstaka rapporter om dödsfall. Kliniska symtom inkluderar buksmärta, illamående, kräkningar och anorexi. Serumnivåerna av amylas och lipas är vanligtvis förhöjda, men hos vissa patienter kan de vara normala på grund av nedsatt proteinsyntes. Patienter med allvarlig hypertriglyceridemi löper ökad risk för att utveckla akut pankreatit. Dessa patienter ska inte längre behandlas med någon asparaginasprodukt (se även avsnitt 4.3 och 4.8).

Levertoxicitet

I sällsynta fall har allvarligt nedsatt leverfunktion beskrivits, inklusive kolestas, ikterus, levernekros och leversvikt med dödlig utgång (se avsnitten 4.8 och 4.5). Leverparametrar bör kontrolleras noga före och under behandling med asparaginas.

Behandling med asparaginas bör avbrytas om patienter utvecklar allvarligt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 3 gånger den övre normalgränsen [upper limit of normal, ULN]; transaminaser > 10 gånger ULN), allvarlig hypertriglyceridemi, hyperglykemi eller koagulationsrubbning (t.ex. sinustrombos, allvarlig blödning).

Allergi och anafylaxi

På grund av risken för allvarliga anafylaktiska reaktioner bör inte asparaginas administreras som en intravenös bolusinjektion.

Först kan man göra ett intrakutant test eller ge en liten intravenös testdos. Ingen av dessa procedurer ger dock något säkert besked om vilka patienter som kommer att få en allergisk reaktion.

Om allergiska symtom uppkommer ska administreringen av asparaginas upphöra omedelbart och lämplig behandling ges, som kan inkludera antihistaminer och kortikosteroider.

Koagulationsrubbningar

På grund av att asparaginas hämmar proteinsyntes (minskad syntes av faktor II, V, VII, VIII och IX, protein C och S, antitrombin III [AT III]) kan koagulationsrubbningar uppkomma, vilka manifesteras antingen som trombos, disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) eller blödning. Risken för trombos verkar vara högre än risken för blödning. Även symtomatiska tromboser relaterade till användningen av centrala venkatetrar har beskrivits.

Ungefär hälften av tromboshändelserna lokaliserades till cerebrala kärl. Sinustrombos kan inträffa. Ischemisk stroke är sällsynt.

Förvärvade eller genetiskt minskade fysiologiska koagulationshämmare (protein C, protein S, antitrombin) beskrivs också i samband med vaskulära komplikationer.

Frekvent utvärdering av koagulationsparametrar är viktigt före och under asparaginasbehandling. Vid fall med sänkt AT III bör råd från expertis eftersökas.

Hyperglykemiska tillstånd

Asparaginas kan inducera hyperglykemi till följd av minskad insulinproduktion. Dessutom kan det minska insulinsekretionen från pankreatiska β -celler och försämra insulinreceptorfunktion. Syndromet är i allmänhet självbegränsande. I sällsynta fall kan det dock leda till diabetisk ketoacidosis. Samtidig behandling med kortikosteroider bidrar till denna effekt. Glukosnivåerna i serum och urin bör kontrolleras regelbundet och hanteras efter klinisk indikation.

Antineoplastiska medel

Asparaginasinducerad tumörcellsdestruktion kan frigöra stora mängder urinsyra, vilket resulterar i hyperurikemi. Samtidig administrering av andra antineoplastiska läkemedel bidrar till denna effekt. Aggressiv alkalinisering av urin och användning av allopurinol kan förhindra uratnefropati.

Glukokortikoider

En högre risk för trombos under induktionsbehandling med asparaginas och prednison sågs hos barn med genetisk protrombotisk riskfaktor (faktor V G1691A-mutationer, protrombin G20210A-variation, metyilentetrahydrofolatreduktas [MTHFR] T677T-genotyp, förhöjt lipoprotein A, hyperhomocysteinemi).

Preventivmedel

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med asparaginas och under 7 månader efter avslutad behandling. Eftersom en indirekt interaktion mellan komponenterna i det orala preventivmedlet och asparaginas inte kan uteslutas, anses inte orala preventivmedel tillräckligt säkra i en sådan klinisk situation (se avsnitt 4.6).

Philadelphiakromosompositiva patienter

Effekt och säkerhet för Spectrila har inte fastställts hos Philadelphiakromosompositiva patienter.

Rekommenderade kontrollundersökningar för patienter i alla åldersgrupper

Asparaginasaktivitet

Mätning av asparaginasaktivitetsnivån i serum eller plasma kan göras för att utesluta accelererad reduktion av asparaginasaktivitet.

Helst bör nivåerna mätas tre dagar efter den senaste administreringen av asparaginas, dvs. vanligtvis direkt innan nästa dos av asparaginas ges.

Låga asparaginasaktivitetsnivåer åtföljs ofta av uppkomsten av anti-asparaginasantikroppar. I sådana fall bör ett byte till en annan asparaginasprodukt övervägas. Expertis bör först rådfrågas.

Hypoalbuminemi

Till följd av försämrade proteinsyntes sänks proteinnivåerna i serum (särskilt albumin) väldigt ofta hos patienter som behandlas med asparaginas. Eftersom serumprotein är viktigt för bindnings- och transportfunktionen av vissa aktiva substanser, ska proteinnivåerna i serum övervakas regelbundet.

Hyperammonemi

Ammoniaknivåerna i plasma bör fastställas hos alla patienter med oförklarade neurologiska symtom eller kraftiga och långvariga kräkningar. När det gäller hyperammonemi med allvarliga kliniska symtom bör behandlingsåtgärder och läkemedel som snabbt sänker ammoniaknivåerna i plasma (t.ex. proteinrestriktion och hemodialys), vänder katabola tillstånd och ökar avlägsnandet av kväverester sättas in samt experter konsulteras.

Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom

Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS) kan uppkomma i sällsynta fall under behandling med ett asparaginas (se avsnitt 4.8). Vid magnetresonanstomografi (MR) karakteriseras detta syndrom av reversibla (från några få dagar till månader) lesioner/ödem, framförallt i hjärnans posteriora region. Symtom på RPLS omfattar väsentligen förhöjt blodtryck, epileptiska anfall, huvudvärk, förändrat mentalt tillstånd och akut försämrade syn (framförallt kortikal blindhet eller homonym hemianopsi). Det är inte klarlagt om RPLS orsakas av asparaginas, samtidig behandling eller underliggande sjukdomar.

RPLS behandlas symptomatiskt, inklusive åtgärder för att behandla eventuella epileptiska anfall. Avbrott eller dosreduktion av samtidigt administrerade immunhämmande läkemedel kan behövas. Expertis bör rådfrågas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Allmänt

Asparaginas kan öka andra läkemedels toxicitet genom dess effekt på leverfunktion, t.ex. ökad levertoxicitet med potentiella hepatotoxiska läkemedel, ökad toxicitet av läkemedel som metaboliseras av levern eller binds till plasmaproteiner samt förändrad farmakokinetik och farmakodynamik hos läkemedel som binds till plasmaproteiner. Därför bör försiktighet iakttas för patienter som får andra läkemedel som metaboliseras av levern.

Leverparametrar bör kontrolleras när potentiellt levertoxiska läkemedel ges samtidigt med asparaginas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Myelosuppressiva medel

Under behandling med regimer som innehåller asparaginas kan myelosuppression, som potentiellt påverkar alla tre myeloida cellinjerna (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar), och infektioner uppkomma. Samtidig behandling med myelosuppressiva läkemedel och läkemedel som man vet orsakar infektioner är viktiga bidragande faktorer och patienter bör kontrolleras nogga avseende tecken och symtom på myelosuppression och infektion (se avsnitt 4.8).

Vinkristin

Toxiciteten hos vinkristin kan adderas till toxiciteten för asparaginas om båda medlen administreras samtidigt. Därför bör vinkristin ges 3 till 24 timmar innan administrering av asparaginas för att minimera toxicitet.

Glukokortikoider och/eller antikoagulanter

Samtidig användning av glukokortikoider och/eller antikoagulanter med asparaginas kan öka risken för en förändring i koagulationsparametrar (se avsnitt 4.4).

Detta kan öka tendens till blödning (antikoagulantia) eller trombos (glukokortikoider). Därför krävs försiktighet när antikoagulanter (t.ex. kumarin, heparin, dipyridamol, acetylsalicylsyra eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller glukokortikoider ges samtidigt.

Metotrexat (MTX)

Hämning av proteinsyntes sekundärt till asparaginasinducerad förlust av asparagin har visat sig försvaga den cytotoxiska effekten av MTX vilken kräver cellreplikation för dess antineoplastiska aktivitet. Denna antagonism observeras om asparaginas administreras före eller samtidigt med metotrexat. Omvänt förstärks antitumöreffekterna av metotrexat när asparaginas administreras 24 timmar efter metotrexatbehandling. Denna regim har visat sig minska de gastrointestinala och hematologiska effekterna av metotrexat.

Cytarabin

In vitro-laboratoriedata och *in vivo*-data indikerar att effekten av cytarabin i hög dos reduceras av tidigare administrering av asparaginas. När asparaginas gavs efter cytarabin observerades emellertid en synergistisk effekt. Denna effekt var mest framträdande med ett behandlingsintervall på cirka 120 timmar.

Vaccination

Samtidig vaccination med levande vacciner ökar risken för allvarlig infektion. Immunisering med levande vacciner bör därför äga rum tidigast 3 månader efter slutförandet av kuren med antileukemibehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod och undvika graviditet under behandling med cytostatika som innehåller asparaginas och under 7 månader efter avslutad behandling. Eftersom en indirekt interaktion mellan komponenterna i det orala preventivmedlet och asparaginas inte kan uteslutas, anses inte orala preventivmedel tillräckligt säkra i en sådan klinisk situation. Fertila kvinnor bör använda annan preventivmetod än orala preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Män ska använda effektiva preventivmetoder och avråds från att avla ett barn medan de får asparaginas och under 4 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användning av asparaginas för gravida kvinnor. Inga reproduktionsstudier på djur med asparaginas har utförts men studier med asparaginasprodukter på möss, råttor, kycklingar och kaniner har visat embryotoxiska och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Baserat på resultat från djurstudier och dess verkningsmekanism får Spectrila inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med asparaginas.

Amning

Det är okänt om asparaginas utsöndras i bröstmjolk. På grund av att potentiella allvarliga biverkningar kan uppkomma hos barn som ammas bör behandling med Spectrila avbrytas under amning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data för människor om effekten av asparaginas på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Spectrila har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, särskilt via dess potentiella effekter på nervsystemet och mag-tarmkanalen (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den primära toxiciteten för asparaginas är följden av immunologiska reaktioner som orsakas av exponering för det bakteriella proteinet. Överkänslighetsreaktioner varierar från övergående rodnad eller utslag och urtikaria till bronkialspasm, angioödem och anafylaxi.

Dessutom kan behandling med asparaginas leda till störningar i organsystem som uppvisar en hög nivå av proteinsyntes. Nedsatt proteinsyntes kan främst leda till nedsatt leverfunktion, akut pankreatit, nedsatt insulinproduktion med hyperglykemi, nedsatt produktion av koagulationsfaktorer (särskilt fibrinogen och antitrombin III) vilket leder till koagulationsrubbningar (trombos, blödning), och nedsatt produktion av lipoproteiner vilket leder till hypertriglyceridemi.

De allvarligaste biverkningarna av Spectrila omfattar överkänslighetsreaktioner såsom anafylaktisk chock (sällsynt), tromboemboliska händelser (vanliga), akut pankreatit (vanlig) och allvarlig hepatotoxicitet, t.ex. gulsot, levernekros, leversvikt (sällsynta).

De mest frekventa (mycket vanliga) observerade biverkningarna av Spectrila omfattar överkänslighetsreaktioner, hyperglykemi, hypoalbuminemi, illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, ödem, trötthet och förändrade laboratorieparametrar (t.ex. transaminaser, bilirubin, blodlipider, koagulationsparametrar). Eftersom Spectrila vanligtvis används i kombinationsbehandling med andra

antineoplastiska medel, är det ofta svårt att skilja dess biverkningar från sådana som beror på andra läkemedel.

Tabellista med biverkningar

Nedanstående biverkningar, som anges i tabell 1, har samlats in från kliniska prövningar med Spectrila på 125 barn med nyligen diagnostiserad akut lymfoblastleukemi och från rapporter om barn och vuxna efter godkännandet med andra *E. coli*-härledda asparaginasprodukter.

Biverkningar rangordnas under frekvensrubriker med den vanligaste först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter minskad allvarlighetsgrad.

Frekvenserna i tabellen definieras med användning av följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1

Organsystemklass	Frekvens och biverkning
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens Infektioner
Blodet och lymfsystemet	Vanliga Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), anemi, leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Mycket vanliga Överkänslighet inklusive rodnad, utslag, hypotoni, ödem/angioödem, urtikaria, dyspné Vanliga Överkänslighet inklusive bronkialspasm Sällsynta Anafylaktisk chock
Endokrina systemet	Mycket sällsynta Sekundär hypotyreoidism, hypoparatyreoidism
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Hyperglykemi, hypoalbuminemi Vanliga Hyperglykemi, nedsatt aptit, viktninskning Mindre vanliga Hyperurikemi, hyperammonemi Sällsynta Diabetisk ketoacidosis
Psykiska störningar	Vanliga Depression, hallucination, konfusion

Organsystemklass	Frekvens och biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Neurologiska tecken och symtom inklusive agitation, yrsel och somnolens Mindre vanliga Huvudvärk Sällsynta Ischemisk stroke, reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS), konvulsion, medvetandestörningar inklusive koma Mycket sällsynta Tremor
Blodkärll	Vanliga Trombos; särskilt kavernös sinustrombos eller djup ventrombos, blödning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Diarré, illamående, kräkningar, buksmärta Vanliga Akut pankreatit Sällsynta Hemorragisk pankreatit, nekrotiserande pankreatit, parotit Mycket sällsynta Pankreatit med dödlig utgång, pankreatisk pseudocysta
Lever och gallvägar	Sällsynta Leversvikt med potentiellt dödlig utgång, levernekros, kolestas, gulsot Ingen känd frekvens Leversteatos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Ödem, trötthet Vanliga Smärta (ryggsmärta, ledsmärta)
Undersökningar	Mycket vanliga Förhöjning av transaminaser, bilirubin i blodet, alkaliskt fosfat i blodet, kolesterol i blodet, triglycerider i blodet, VLDL (very-low-density lipoprotein), lipoproteinlipasaktivitet, urea i blodet, ammoniak, LDH (laktatdehydrogenas) i blodet Sänkning av antitrombin III, fibrinogen i blodet, kolesterol i blodet, LDL (low-density lipoprotein), totalt protein Vanliga Ökning av amylas och lipas, avvikande elektroencefalogram (EEG) (reducerad alfavågsaktivitet, ökad theta- och deltavågsaktivitet)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunsystemet

Spectrila kan inducera antikroppar av olika immunglobulinklasser (IgG, IgM, IgE). Dessa antikroppar kan inducera kliniska allergiska reaktioner, inaktivera enzymaktiviteten eller accelerera elimineringen av asparaginas.

Allergiska reaktioner kan manifesteras som rodnad, utslag, smärta (ledsmärta, ryggsmärta och buksmärta), hypotoni, ödem/angioödem, urtikaria, dyspné, bronkialspasm upp till anafylaktisk chock. Sannolikheten för att dessa allergiska reaktioner ska uppkomma ökar med antalet administrerade doser, men i mycket sällsynta fall kan reaktioner uppkomma vid den första dosen av asparaginas. De flesta överkänslighetsreaktioner mot asparaginas observeras under påföljande behandlingsfaser (återinduktionsbehandling, fördröjd intensifiering).

I kliniska provningar hos barn med nyligen diagnostiserad ALL (MC-ASP.5/ALL-studie), observerades biverkningar i följande frekvens (tabell 2).

Tabell 2: Frekvens av patienter med allergiska reaktioner (MC-ASP.5/ALL; säkerhetsanalysen)

Behandlingsgrupp	Spectrila	Referensasparaginas
Antal patienter	97	101
Allergiska reaktioner inom 12 timmar efter infusion med asparaginas under induktionsbehandling	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Alla allergiska händelser* inom 24 timmar efter infusion med asparaginas under induktionsbehandling	16 (16 %)	24 (24 %)
*Inklusive alla allergiska reaktioner inom 12 timmar efter infusion med asparaginas och alla biverkningar med CTCAE- termer, synkope (svimning), hypotoni, hudutslag, uppblossande rodnad, klåda, dyspné, reaktion på injektionsstället eller luftvägshinder inom 24 timmar efter infusion av asparaginas		

Inga allergiska reaktioner observerades hos något av de 12 spädbarn < 1 års ålder under behandling med Spectrila (MC-ASP.6/INF-studie).

Om det uppkommer allergiska symtom ska administreringen av Spectrila upphöra omedelbart (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

I studien av barn/ungdomar i åldrarna 1–18 år med *de novo* ALL (MC-ASP.5/ALL-studie) uppmättes på dag 33 av induktionsbehandlingen 10 patienter i Spectrila-gruppen (10,3 %) och 9 i referensgruppen (8,9 %) vara positiva för antiasparaginas-antikroppar vid minst en tidpunkt.

En jämförbar del av patienterna i båda grupperna utvecklade antiasparaginas-antikroppar före postinduktionsbehandlingsfasen (Spectrila 54,6 % jämfört med referens-*E. coli*-asparaginas 52,5 %). Majoriteten av antiasparaginas-antikropparna utvecklades i tidsluckan mellan den senaste infusionen med asparaginas på dag 33 och början av postinduktionsbehandlingen på dag 79.

Inga antiasparaginas-antikroppar spårades hos något av de 12 spädbarnen < 1 års ålder under behandling med Spectrila (MC-ASP.6/INF-studie).

Hypotyreos

Det har kommit rapporter om övergående sekundär hypotyreoidism som troligen orsakats av en minskning av tyroxinbindande globulin i serum på grund av asparaginasinducerad proteinsynteshämning.

Hypoalbuminemi

Som en följd av försvagad proteinsyntes sjunker serumproteinnivån (särskilt albumin) mycket ofta hos patienter som behandlas med asparaginas (se avsnitt 4.4). Som en följd av hypoalbuminemi kan ödem uppkomma.

Dyslipidemi

Lindriga till måttliga förändringar i blodlipidvärden (t.ex. ökat eller minskat kolesterol, ökade triglycerider, ökad VLDL-fraktion och minskat LDL, ökad lipoproteinlipasaktivitet) ses mycket ofta hos patienter som behandlas med asparaginas, i de flesta fall utan kliniska symtom. Samtidig administrering av glukokortikoider kan vara en bidragande faktor. I sällsynta fall har emellertid allvarlig hypertriglyceridemi (triglycerider > 1 000 mg/dl) rapporterats vilket ökar risken för

utveckling av akut pankreatit. Asparaginasassocierad hyperlipidemi ska behandlas beroende på dess svårighetsgrad och på de kliniska symtomen.

Hyperammonemi

Hyperammonemi har rapporterats i mindre vanliga fall hos patienter som behandlas med terapiprotokoll som innehåller asparaginas, särskilt patienter som även har nedsatt leverfunktion. I mycket sällsynta fall har allvarlig hyperammonemi rapporterats vilket kan inducera neurologiska störningar som epileptiska anfall och koma.

Hyperglykemi och hypoglykemi

Förändringar i endokrin pankreasfunktion observeras mycket ofta under behandling med asparaginas och manifesteras främst som hyperglykemi. Dessa händelser är vanligtvis övergående.

I sällsynta fall har diabetisk ketoacidosis rapporterats.

Hypoglykemi, oftast utan kliniska symtom, har ofta observerats hos patienter som behandlas med asparaginas. Mekanismen som leder till denna reaktion är okänd.

Centrala och perifera nervsystemet

Biverkningar från centrala nervsystemet som observerats hos patienter som behandlas med terapiprotokoll som innehåller asparaginas inkluderar förändringar i EEG, epileptiska anfall, yrsel, somnolens, koma och huvudvärk.

Orsakerna till dessa störningar i nervsystemet är oklara. Hyperammonemi och sinustrombos kan behöva uteslutas.

I sällsynta fall har RPLS observerats under behandlingsregimer som innehåller asparaginas.

Magtarmkanalen

Illamående/kräkningar observeras mycket ofta hos patienter som behandlas med regimer som innehåller asparaginas men är oftast lindriga. Anorexi, förlorad aptit, magkramper, diarré och viktnedgång har också rapporterats.

Akut pankreatit har utvecklats hos mindre än 10 % av alla patienter. I sällsynta fall uppkommer hemorragisk eller nekrotiserande pankreatit. Det finns enstaka rapporter om dödsfall. Några få fall av asparaginasinducerad parotit har rapporterats i litteraturen.

Pediatrik population

Säkerhetsdata för Spectrila hos spädbarn < 1 års ålder är begränsade.

Vuxna och övriga särskilda populationer

Kvalitativt sett observeras samma asparaginasinducerade biverkningar hos vuxna och barn, men det är känt att vissa av dessa oönskade effekter (t.ex. tromboembolier) uppkommer mer frekvent hos vuxna patienter jämfört med den pediatrika populationen.

På grund av en högre frekvens av komorbiditeter som nedsatt lever- och/eller njurfunktion brukar patienter > 55 år vanligtvis tolerera behandling med asparaginas sämre än vad pediatrika patienter gör.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med asparaginas med kliniska symtom har rapporterats. Det finns ingen specifik antidot. Behandling är symptomriktad och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel; övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX02

Verkningsmekanism

Asparaginas hydrolyserar asparagin till asparaginsyra och ammoniak. I motsats till normala celler har lymfoblasttumörceller en mycket begränsad förmåga att syntetisera asparagin på grund av ett signifikant reducerat uttryck av asparaginsyntetas. Därför kräver de asparagin som diffunderar från den extracellulära miljön. Till följd av asparaginasinducerad asparaginförlust i serum blir proteinsyntesen i lymfoblasttumörceller störd medan de flesta normala celler förblir ostörda.

Asparaginas kan vara toxiskt även för normala celler som delar sig snabbt och är beroende i viss mån av exogen asparagintillförsel.

På grund av asparaginkoncentrationsgradienten mellan det extra- och intravaskulära rummet reduceras även asparaginnivåerna i de extravaskulära rummen, t.ex. cerebrospinalvätskan.

Farmakodynamisk effekt

I en klinisk prövning på barn med *de novo*-ALL (MC-ASP.4/ALL-studie) visades, att omedelbart efter avslutad infusion med asparaginas sjönk genomsnittliga asparaginkoncentrationer i serum från koncentrationerna före dosen (cirka 40 μM) till under den lägre gränsen för kvantifiering av den bioanalytiska metoden ($< 0,5 \mu\text{M}$). De genomsnittliga asparaginkoncentrationerna i serum förblev lägre än 0,5 μM från omedelbart efter slutet av den första infusionen av asparaginas till minst tre dagar efter den sista infusionen. Därefter steg asparaginnivåerna i serum igen och återgick till normala värden inom 1–3 veckor.

Förutom asparagin, kan asparaginas även klyva aminosyran glutamin till glutaminsyra och ammoniak, dock med mycket lägre effektivitet. Kliniska prövningar med asparaginas har visat att glutaminnivåer endast påverkas måttligt med en mycket hög variation mellan olika individer. Omedelbart efter avslutad infusion av asparaginas gick serumnivåerna av glutamin ned med maximalt 50 % från nivåerna före dosen (cirka 400 μM) men återgick snabbt till normala värden inom några timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Studie av barn/ungdomar i åldrarna 1–18 år med de novo ALL

Effekt och säkerhet för Spectrila jämfördes med ett nativt *E. coli*-asparaginas (referensläkemedel) i en randomiserad dubbelblind klinisk prövning (MC-ASP.5/ALL-studie; baserad på ALL-behandlingsprotokoll DCOG ALL10) för 199 barn/ungdomar i åldern 1–18 år med *de novo*-ALL. Patienter fick 5 000 E/m² asparaginas (Spectrila jämfört med ett referens-*E. coli*-asparaginas) på dag 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 och 33 av induktionsbehandling. Efter induktionsbehandling fortsatte patienterna behandlingen med cytostatikaregimer som inkluderade ytterligare behandling med asparaginas.

Det primära effektmåttet var andelen patienter med fullständig asparagintarmning i serum (definierat som serumnivåer av asparagin under den lägre gränsen för kvantifiering ($< 0,5 \mu\text{M}$) vid alla tidpunkter som uppmätts från dag 12 till dag 33) under induktionsbehandling. Syftet med studien var att påvisa att det ej förelåg underlägsenhet för Spectrila jämfört med referensläkemedlet *E. coli*-asparaginas när det gällde det primära effektmåttet.

Resultat för den här studien summeras i tabell 3:

Tabell 3: Effektnresultat (MC-ASP.5/ALL; fullständig analysuppsättning)

Behandlingsgrupp	Spectrila	Referensasparaginas
Antal patienter	98	101
Fullständig asparaginitarmning i serum		
Ja	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
Nej	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Kan ej bedömas	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Differens (95 % KI ^a); p-värde ^b	0,8 % (−6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
Fullständig asparaginitarmning i CSF		
Ja ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
Nej	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
Kan ej bedömas	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Differens (95 % KI ^a)	−3,5 % (−13,67 %; 6,58 %)	
Fullständig remissionsfrekvens vid avslutad induktionsbehandling		
Ja	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
Nej	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Kan ej bedömas/okänt	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Differens (95 % KI ^a)	−4,2 % (−11,90 %; 2,81 %)	
MRD-status vid avslutad induktionsbehandling		
MRD-negativ	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
MRD-positiv	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
Kan ej bedömas/okänt	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Differens (95 % KI ^a)	−2,1 % (−14,97 %; 10,84 %)	

KI = konfidensintervall; CSF = cerebrospinalvätska; MRD = minimal kvarvarande sjukdom

^a Ovillkorligt exakt konfidensintervall baserat på Chan och Zhang

^b Ovillkorligt exakt test av non-inferiority för binomiala differenser baserat på begränsade beräkningar av maximala sannolikheter

^c Patienter betraktades som responders om asparaginvärdena i CSF på protokolldag 33 var under den nedre gränsen för kvantifiering.

Under induktionsbehandling observerades läkemedelsbiverkningar som var typiska för asparaginas, t.ex. förhöjda leverenzym/bilirubin ($\geq$ CTCAE grad III: 44,3 % mot 39,6 %), hemoragi eller tromboembolism ($\geq$ CTCAE grad II: 2,1 % mot 4,0 %), och neurotoxicitet ($\geq$ CTCAE grad III: 4,1 % mot 5,9 %) i jämförbara frekvenser i båda grupperna (Spectrila mot referens).

Studie av spädbarn med de novo ALL

I en annan klinisk prövning utan kontroll, (MC-ASP.6/INF-studie), behandlades 12 spädbarn (medianålder [intervall] vid tiden för första infusionen: 6 månader [0,5–12,2 månader]) med *de novo*-ALL med Spectrila inom protokollet INTERFANT-06. Patienter fick asparaginas vid en dos på 10 000 E/m², justerat till den aktuella åldern på patienten vid tiden för administrering (< 6 månader: 6 700 E/m²; 6–12 månader: 7 500 E/m²; > 12 månader: 10 000 E/m²) på dag 15, 18, 22, 25, 29 och 33 av induktionsbehandling. Asparagin var fullständigt utarmat i serum hos 11 av 12 patienter (92 %). Alla 12 patienter (100 %) var i fullständig remission efter induktionsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för Spectrila fastställdes hos 7 vuxna patienter efter intravenös infusion av 5 000 E/m².

Absorption

Asparaginas tas inte upp i mag-tarmkanalen, och Spectrila måste därför ges intravenöst.

Distribution

Asparaginas distribueras huvudsakligen inom det intravaskulära rummet. Medelvolymen (standardavvikelse (Standard Deviation, SD)) för distribution vid steady state (V_{dss}) var 2,47 l (0,45 l). Det verkar inte som om asparaginas penetrerar blod-hjärnbarriären i mätbara mängder. Medianen (intervallet) för maximala serumkoncentrationer av asparaginasaktivitet var 2 324 E/l (1 625–4 819 E/l). Maximal (C_{max}) asparaginasaktivitet i serum uppnåddes med en fördröjning på cirka 2 timmar efter avslutad infusion. Efter upprepad administrering av asparaginas vid en dos på 5 000 E/m² var tredje dag varierade dalvärdena för asparaginasaktivitet i serum från 108 till 510 E/l.

Metabolism

Metabolismen för asparaginas är inte känd men den anses ske via nedbrytning inom det retikulo-histiocytiska systemet och genom serumproteaser.

Eliminering

Den genomsnittliga $\pm$ SD terminala halveringstiden (elimineringshalveringstid) för asparaginasaktivitet i serum var 25,8 $\pm$ 9,9 tim., med ett intervall mellan 14,2 och 44,2 tim.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

I kliniska prövningar med asparaginas uppnåddes dalnivåer för asparaginasaktivitet i serum som var högre än 100 E/l hos de flesta patienter, vilket nästan alltid var korrelerat med en fullständig utarmning av asparagin i serum och cerebrospinalvätska (CSF). Även de få patienterna med dalnivåer för asparaginasaktivitet i serum på 10–100 E/l hade vanligtvis fullständig utarmning av asparagin i serum och CSF.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska parametrar efter administrering av 5 000 E/m² av Spectrila fastställdes hos 14 barn/ungdomar (ålder 2–14 år) med *de novo*-ALL (MC-ASP.4/ALL-studie). Resultaten visas i tabell 4.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrar för Spectrila hos 14 barn/ungdomar

Parameter	Median (intervall)
Area under kurvan ($AUC_{0-72 \text{ tim.}}$)	60 165 (38 627–80 764) E*tim./l
Maximal serumkoncentration (C_{max})	3 527 (2 231–4 526) E/l
Tid till C_{max}	0 (0–2) tim.
Halveringstid	17,33 (12,54–22,91) tim.
Total eliminering	0,053 (0,043–0,178) l/tim.
Distributionsvolym	0,948 (0,691–2,770) l

Mediandalvärden i serum för asparaginasaktiviteter uppmättes hos 81 barn/ungdomar med *de novo*-ALL tre dagar efter infusion av asparaginas (strax innan nästa dos måste ges) under induktionsbehandling och varierade mellan 168 och 184 E/l (MC-ASP.5/ALL-studie).

Dalvärden för serumaktivitet uppmättes hos 12 spädbarn (ålder från nyfödd till 1 år) med *de novo*-ALL (MC-ASP.6/INF-studie). Medianvärdet (intervall) för dalvärden för asparaginasaktivitet i serum på dag 18, 25 och 33 var 209 (42–330) E/l, 130 (6–424) E/l respektive 32 (1–129) E/l. Den lägre medianaktivitetsnivån på dag 33 jämfört med de tidigare två mätningarna berodde delvis på att detta sista serumprov togs 4 dagar efter den sista infusionen av asparaginas istället för tre dagar vid de andra tillfällena.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier avseende toxicitet vid upprepad dosering och säkerhetsfarmakologi hos råtta avslöjade inga särskilda risker för människa, förutom en liten men signifikant saluretisk effekt vid doser under den rekommenderade dosen för ALL-patienter. Dessutom var pH-värdet i urin och njurarnas relativa vikt förhöjda vid exponeringar som ansågs överstiga maximal exponering för människa tillräckligt, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

Evidens från publicerade data med asparaginas gör den mutagena, klastogena och karcinogena potentialen för asparaginas försumbar.

Asparaginas orsakade en ökning av incidensen av missbildningar (inklusive i centrala nervsystemet, hjärtat och skelettsystemet) och fosterdöd vid doser som är likartade med eller överstiger de som föreslås kliniskt (på basis av E/m²) hos ett antal arter inklusive mus, råtta och/eller kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Beredd och utspädd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet av färdigberedd lösning har påvisats i 2 dagar vid 2 °C–8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte beredning/spädning ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös 20 ml injektionsflaska av glas (typ I-glas) tillsluten med butylgummipropp, aluminiumförsegling och flipplock av plast, innehållande 10 000 enheter av asparaginas.

Varje förpackning innehåller antingen 1 eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att lösa upp pulvret ska 3,7 ml vatten för injektionsvätskor försiktigt sprutas mot injektionsflaskans innervägg med en injektionsspruta (spruta inte direkt på eller i pulvret). Upplösning av innehållet erhålls genom långsam vändning (undvik skumbildning som uppstår vid skakning). Den beredda lösningen kan vara svagt opalescent.

Den beräknade mängden asparaginas löses upp ytterligare i 50 till 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 24 september 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.