

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spectrila 10 000 j proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku zawiera 10 000 jednostek asparaginazy.*

Po rekonstytucji każdy mililitr roztworu zawiera 2 500 jednostek asparaginazy.

Jedną jednostkę (j) definiuje się jako ilość enzymu konieczną do uwolnienia jednego mikromola amoniaku w ciągu minuty przy pH 7,3 i w temperaturze 37°C.

*Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Spectrila jest wskazany do stosowania jako element skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Spectrila powinien być przepisywany i podawany przez lekarzy i personel medyczny posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Lek należy podawać wyłącznie w warunkach szpitalnych, przy zapewnionym dostępie do zestawu reanimacyjnego.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Spectrila zazwyczaj włącza się jako część protokołów chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych (patrz również punkt 4.5).

Dorośli i dzieci od 1. roku życia

Zalecana dawka asparaginazy do podania dożylnego to 5 000 jednostek na metr kwadratowy (j/m² pc.) powierzchni ciała, podawanych co trzeci dzień.

Leczenie może być monitorowane na podstawie najniższej aktywności asparaginazy w surowicy, mierzonej trzy dni od podania produktu leczniczego Spectrila. Jeżeli nie uda się uzyskać docelowego poziomu aktywności asparaginazy, można rozważyć zastosowanie innego preparatu asparaginazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci w wieku od 0 do 12 miesięcy

Opierając się na ograniczonych danych, zalecana dawka u niemowląt to:

- wiek poniżej 6 miesięcy: 6 700 j/m² powierzchni ciała,

- wiek 6-12 miesięcy: 7 500 j/m² powierzchni ciała.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spectrila u dorosłych są ograniczone.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spectrila w fazie postindukcyjnej terapii są bardzo ograniczone.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy jednak stosować produktu leczniczego Spectrila u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące leczenia pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Spectrila przeznaczony jest do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożyłnej.

Dawkę dobową produktu leczniczego Spectrila można rozcieńczyć w końcowej objętości 50-250 ml roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%). Rozcieńczony roztwór asparaginazy można podawać w infuzji w czasie od 0,5 do 2 godzin.

Asparaginazy nie wolno podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jakąkolwiek natywną postać (niepegylowaną) asparaginazy otrzymywaną z *E. coli*, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zapalenie trzustki.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 razy górna granica normy [GGN]; aminotransferazy >10 razy GGN).
- Istniejące wcześniej zaburzenia krzepnięcia (np. hemofilia).
- Zapalenie trzustki, ciężkie krwawienie lub ciężka zakrzepica w wywiadzie związane z wcześniejszym leczeniem asparaginazą

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Informacje ogólne i monitorowanie

Podczas leczenia asparaginazą, niezależnie od grupy wiekowej, u pacjentów mogą wystąpić następujące zagrażające życiu sytuacje:

- ostre zapalenie trzustki,
- hepatotoksyczność,
- wstrząs anafilaktyczny,
- zaburzenia krzepnięcia, w tym zakrzepica objawowa związana z zastosowaniem cewnika do żyły centralnej,
- stany hiperglikemiczne.

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć bilirubinę, aminotransferazy wątrobowe oraz parametry krzepnięcia (np. czas częściowej tromboplastyny [PPT], czas protrombinowy [PT], antytrombinę III i fibrynogen).

Po podaniu preparatu asparaginazy zaleca się ściśle monitorowanie bilirubiny, aminotransferaz wątrobowych, glukozy we krwi / w moczu, parametrów krzepnięcia (np. PTT, PT, antytrombiny III, fibrynogenu oraz D dimerów), amylazy, lipazy, triglicerydów oraz cholesterolu.

Ostre zapalenie trzustki

U pacjentów, u których wystąpiło ostre zapalenie trzustki, należy przerwać leczenie asparaginazą. Ostre zapalenie trzustki występowało u mniej niż 10% pacjentów. W rzadkich przypadkach występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki. Odnotowano pojedyncze przypadki zgonów. Objawy kliniczne obejmują ból brzucha, nudności, wymioty oraz jadłowstręt. Aktywność amylazy i lipazy w surowicy jest zazwyczaj zwiększona, chociaż u niektórych pacjentów mogą pozostawać w normie z powodu zaburzeń syntezy białek. U pacjentów z ciężką hipertriglicydemią ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki jest większe.

Pacjentom takim nie należy dłużej podawać żadnego preparatu asparaginazy (patrz również punkty 4.3 oraz 4.8).

Hepatotoksyczność

W rzadkich przypadkach opisywano ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, martwicę wątroby oraz niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu (patrz punkty 4.8 i 4.5). Należy ściśle monitorować parametry czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem, a także w trakcie leczenia asparaginazą.

Leczenie z użyciem asparaginazy należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby (bilirubina >3 razy GGN; aminotransferazy >10 razy GGN), ciężka hipertriglicydemia, hiperglikemia lub zaburzenia krzepnięcia (np. zakrzepica zatok żylnych, ciężkie krwawienie).

Reakcja alergiczna i wstrząs anafilaktyczny

Ze względu na ryzyko ciężkich reakcji anafilaktycznych, asparaginazy nie należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie).

Przed podaniem produktu leczniczego można przeprowadzić test śródskórny lub podać dożylnie niewielką dawkę testową. Obie metody nie pozwalają jednak precyzyjnie przewidzieć, u których pacjentów wystąpi reakcja alergiczna.

Jeżeli wystąpią objawy reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie asparaginazy i wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować podanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów.

Zaburzenia krzepnięcia

Z powodu hamowania syntezy białek (zmniejszona synteza czynników II, V, VII, VIII oraz IX, białka C oraz S, antytrombiny III [AT III]) przez asparaginazę, mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia krwi, które mogą objawiać się zarówno jako zakrzepica, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) lub jako krwawienie. Ryzyko zakrzepicy wydaje się być większe niż ryzyko krwawienia. Opisywano również zakrzepicę objawową związaną ze stosowaniem cewnika do żyły centralnej.

Mniej więcej połowa zdarzeń zakrzepowych zlokalizowana jest w naczyniach mózgowych.

Może wystąpić zakrzepica zatok żylnych mózgu. Rzadko dochodzi do udarów niedokrwiennych mózgu.

W odniesieniu do powikłań naczyniowych opisywano również nabyte lub genetycznie uwarunkowane zmniejszenie stężenia fizjologicznych inhibitorów krzepnięcia (białko C, białko S, antytrombina). Istotne jest częste oznaczanie parametrów krzepnięcia przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia asparaginazą. W przypadku zmniejszenia stężenia antytrombiny III należy zasięgnąć opinii specjalisty.

Stany hiperglikemiczne

Asparaginaza może powodować hiperglikemię, będącą skutkiem zmniejszonej produkcji insuliny. Ponadto może zmniejszać wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki oraz zaburzać czynność receptora insuliny. Zespół ten jest w zasadzie samoograniczający. Jednak w rzadkich przypadkach jego skutkiem może być cukrzycowa kwasica ketonowa. Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów nasila ten efekt. Należy regularnie monitorować stężenie glukozy w surowicy i w moczu i, jeżeli jest to wskazane, podjąć odpowiednie leczenie.

Leki przeciwnowotworowe

Wywołane przez asparaginazę niszczenie komórek guza może prowadzić do uwolnienia dużych ilości kwasu moczowego, a w konsekwencji do hiperurykemii. Jednoczesne podawanie innych przeciwnowotworowych produktów leczniczych przyczynia się do tego działania. Agresywna alkalizacja moczu oraz stosowanie allopurynolu może zapobiec nefropatii moczanej.

Glikokortykosteroidy

W trakcie leczenia indukcyjnego z zastosowaniem asparaginazy i prednizonu obserwowano większe ryzyko zakrzepicy u dzieci z genetycznymi czynnikami ryzyka zakrzepicy (mutacje G1691A czynnika V, mutacja G20210A genu protrombiny, mutacja T677T genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej [MTHFR], podwyższone stężenie lipoproteiny A, hiperhomocysteinemia).

Środki antykoncepcyjne

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia asparaginazą i przez 7 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ponieważ nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i asparaginazą, w tej sytuacji klinicznej nie można uznać stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych za wystarczająco bezpieczne (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z chromosomem Philadelphia

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Spectrila u pacjentów z chromosomem Philadelphia.

Badania kontrolne zalecane dla pacjentów wszystkich grup wiekowych

Aktywność asparaginazy

W celu wykluczenia przyspieszonego obniżenia aktywności asparaginazy można oznaczyć poziom aktywności asparaginazy w surowicy lub osoczu. Preferowane jest wykonanie oznaczenia po upływie trzech dni od ostatniego podania asparaginazy, tj. zazwyczaj bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki asparaginazy. Małej aktywności asparaginazy często towarzyszy pojawienie się przeciwciał przeciw asparaginazie. W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie innego preparatu asparaginazy. Najpierw jednak należy zasięgnąć opinii specjalisty.

Hipoalbuminemia

W wyniku zaburzonej syntezy białek bardzo często dochodzi od zmniejszenia stężenia białka (szczególnie albuminy) w surowicy pacjentów otrzymujących asparaginazę. Ponieważ białka znajdujące się w surowicy odgrywają istotną rolę w wiązaniu i transporcie niektórych substancji czynnych, należy regularnie monitorować ich stężenie.

Hiperamonemia

U wszystkich pacjentów z niewyjaśnionymi objawami neurologicznymi lub ostrymi i długotrwałymi wymiotami należy oznaczyć stężenie amoniaku w osoczu. W przypadku wystąpienia hiperamonemii o ciężkich objawach klinicznych należy zastosować środki terapeutyczne i farmakologiczne mające na celu szybkie zmniejszenie stężenia amoniaku w osoczu (np. ograniczenie spożycia białka oraz hemodializa), odwrócenie stanu katabolicznego oraz zwiększenie wydalania zbędnych produktów przemiany azotu. Należy zasięgnąć opinii specjalisty.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS) rzadko może wystąpić w trakcie stosowania któregośkolwiek z preparatów asparaginazy (patrz punkt 4.8). Zespół ten, w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, charakteryzuje się przemijającymi (od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami/obrzękiem, głównie w tylnej części mózgu. Objawy RPLS obejmują przede wszystkim podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, drgawki, bóle głowy, zmiany kondycji psychicznej oraz ostre zaburzenia widzenia (głównie ślepotę korowa lub niedowidzenie połowiczne jednoimienne). Nie ma pewności, czy RPLS spowodowany jest podawaniem asparaginazy, jednoczesnym stosowaniem innych leków czy przez choroby podstawowe. RPLS należy leczyć objawowo, w tym zastosować leczenie przeciwdrgawkowe. Może być również konieczne przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym. Należy zasięgnąć opinii specjalisty.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje ogólne

Asparaginaza, wpływając na czynność wątroby, może nasilać toksyczność innych produktów leczniczych, np. zwiększając hepatotoksyczność produktów leczniczych potencjalnie hepatotoksycznych, zwiększając toksyczność produktów leczniczych metabolizowanych przez wątrobę lub wiążących się z białkami osocza oraz zmieniając farmakokinetykę i farmakodynamikę produktów leczniczych wiążących się z białkami osocza. Z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze metabolizowane w wątrobie. Należy monitorować parametry czynnościowe wątroby, jeśli jednocześnie z asparaginazą podaje się produkty lecznicze potencjalnie hepatotoksyczne (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Mielosupresyjne produkty lecznicze

W trakcie stosowania schematów leczenia zawierających asparaginazę może wystąpić mielosupresja, dotycząca wszystkich trzech linii komórek mieloidowych (erytrocytów, leukocytów, trombocytów), a także może dochodzić do zakażeń. Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym, a także z takimi, o których wiadomo, że powodują zakażenia, jest istotnym

czynnikiem ryzyka. Pacjentów należy uważnie monitorować w kierunku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów mielosupresji i zakażenia (patrz punkt 4.8).

Winkrystyna

Winkrystyna może wykazywać toksyczność addytywną z asparaginazą w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków. Dlatego w celu zminimalizowania toksyczności winkrystynę należy podawać 3 do 24 godzin przed podaniem asparaginazy.

Glikokortykosteroidy i (lub) antykoagulanty

Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów i (lub) antykoagulantów z asparaginazą może zwiększać ryzyko zmiany parametrów krzepnięcia (patrz punkt 4.4). Może to powodować skłonność do krwawień (antykoagulanty) lub zakrzepicy (glikokortykosteroidy). Dlatego należy zachować ostrożność, jeśli w tym samym czasie stosowane są antykoagulanty (np. kumaryna, heparyna, dipirydamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub glikokortykosteroidy.

Metotreksat

Wykazano, że hamowanie syntezy białek wtórne do niedoboru asparaginy wywołanego przez asparaginazę zmniejsza cytotoksyczność metotreksatu, którego działanie przeciwnowotworowe wymaga replikacji komórkowej. Antagonizm ten obserwuje się, gdy asparaginaza podawana jest przed lub jednocześnie z metotreksatem. Działanie przeciwnowotworowe metotreksatu ulega natomiast wzmocnieniu, gdy asparaginaza jest podawana 24 godziny po podaniu metotreksatu. Wykazano, że ten schemat leczenia zmniejsza nasilenie działań niepożądanych metotreksatu wobec układu pokarmowego i krwiotwórczego.

Cytarabina

Dane z laboratoryjnych badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że skuteczność dużych dawek cytarabiny zmniejsza się pod wpływem wcześniej podanej asparaginazy. Kiedy jednak asparaginaza była podawana po cytarabinie, obserwowano efekt synergiczny. Efekt ten był bardziej wyraźny, gdy leki podawano w odstępie ok. 120 godzin.

Szczepienia

Jednoczesne szczepienie z wykorzystaniem żywych szczepionek zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia. Z tego względu immunizację z zastosowaniem żywych szczepionek należy przeprowadzać najwcześniej po 3 miesiącach od zakończenia cyklu leczenia przeciwbiałaczkowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja dla mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji i unikać zajścia w ciążę w trakcie chemioterapii obejmującej podawanie asparaginazy i przez 7 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ponieważ nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i asparaginazą, w tej sytuacji klinicznej nie można uznać stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych za wystarczająco bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować inną niż doustne środki antykoncepcyjne metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.4). Mężczyźni powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji i należy ich pouczyć, aby unikali poczęcia dziecka w czasie otrzymywania asparaginazy i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania asparaginazy u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ asparaginazy na reprodukcję zwierząt, jednak badania dotyczące stosowania preparatów asparaginazy u myszy, szczurów, kurcząt i królików wykazały szkodliwy wpływ na płód i działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Opierając się na wynikach badań na zwierzętach oraz znając mechanizm działania, produktu leczniczego Spectrila nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania asparaginazy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy asparaginaza przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia potencjalnie ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, podczas karmienia piersią należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Spectrila.

Płodność

Dane dotyczące wpływu asparaginazy na płodność u człowieka nie są dostępne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Spectrila wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, szczególnie ze względu na potencjalny wpływ na układ nerwowy i pokarmowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Toksyczność pierwotna asparaginazy jest wynikiem reakcji immunologicznych spowodowanych ekspozycją na białko bakteryjne. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć postać od przemijającego zaczerwienienia twarzy lub wysypki i pokrzywki do skurczu oskrzeli, obrzęku naczynioruchowego i wstrząsu anafilaktycznego.

Ponadto leczenie asparaginazą może powodować zaburzenia układów narządowych, które wykazują wysoki poziom syntezy białek. Zmniejszona synteza białek może prowadzić głównie do zaburzeń czynności wątroby, ostrego zapalenia trzustki, zmniejszenia wytwarzania insuliny prowadzącego do hiperglikemii, zmniejszonego wytwarzania czynników krzepnięcia (głównie fibrynogenu i antytrombiny III), czego skutkiem są zaburzenia krzepnięcia (zakrzepica, krwawienia), oraz zmniejszonego wytwarzania lipoprotein, a w konsekwencji do hipertriglicydemii.

Do najpoważniejszych działań niepożądanych produktu leczniczego Spectrila należą ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak wstrząs anafilaktyczny (rzadko), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (często), ostre zapalenie trzustki (często) i ciężka hepatotoksyczność, np. żółtaczką, martwica wątroby, niewydolność wątroby (rzadko).

Do najczęściej (bardzo często) obserwowanych działań niepożądanych produktu leczniczego Spectrila należą reakcje nadwrażliwości, hiperglikemia, hipoalbuminemia, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, obrzęk, zmęczenie i zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (m.in. stężenie aminotransferaz, bilirubiny, lipidów we krwi, parametry krzepnięcia krwi).

Ponieważ produkt leczniczy Spectrila jest zazwyczaj stosowany w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnowotworowymi, odróżnienie działań niepożądanych asparaginazy od działań niepożądanych innych produktów leczniczych jest często trudne.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, wymienione poniżej w tabeli 1, zebrano w badaniach klinicznych produktu leczniczego Spectrila z udziałem 125 dzieci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną, a także po wprowadzeniu do obrotu innych preparatów asparaginazy otrzymanej z *E. coli*, stosowanych u dzieci i dorosłych.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, począwszy od najczęściej występujących. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym stopniem nasilenia.

W tabeli poniżej częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania i działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), anemia, leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często Nadwrażliwość, w tym: zaczerwienienie, wysypka, niedociśnienie tętnicze, obrzęk/obrzęk naczyń ruchomych, pokrzywka, duszność Często Nadwrażliwość, w tym skurcz oskrzeli Rzadko Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko Wtórna niedoczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Hiperglikemia, hipoalbuminemia Często Hipoglikemia, zmniejszenie apetytu, utrata masy ciała Niezbyt często Hiperurykemia, hiperamonemia Rzadko Cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia psychiczne	Często Depresja, omamy, splątanie

Zaburzenia układu nerwowego	<p>Często Przedmiotowe i podmiotowe objawy neurologiczne, w tym pobudzenie, zawroty głowy oraz senność</p> <p>Niezbyt często Bóle głowy</p> <p>Rzadko Udar niedokrwienny, odwracalny zespół tylnej leukoencefalopatii (RPLS), drgawki, zaburzenia świadomości, w tym śpiączka</p> <p>Bardzo rzadko Drżenie</p>
Zaburzenia naczyniowe	<p>Często Zakrzepica, szczególnie zakrzepica zatok żylnych mózgu lub zakrzepica żył głębokich, krwotok</p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>Bardzo często Biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha</p> <p>Często Ostre zapalenie trzustki</p> <p>Rzadko Krwotoczne zapalenie trzustki, martwicze zapalenie trzustki, zapalenie ślinianek</p> <p>Bardzo rzadko Zapalenie trzustki prowadzące do zgonu, pseudotorbiel trzustki</p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>Rzadko Niewydolność wątroby mogąca prowadzić do zgonu, martwica wątroby, cholestaza, żółtaczką</p> <p>Częstość nieznana Stłuszczenie wątroby</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>Bardzo często Obrzęk, zmęczenie</p> <p>Często Ból (pleców, stawów)</p>
Badania diagnostyczne	<p>Bardzo często Zwiększenie stężenia aminotransferaz, bilirubiny we krwi, fosfatazy zasadowej we krwi, cholesterolu we krwi, triglicerydów we krwi, lipoprotein bardzo małej gęstości (VLDL), aktywności lipazy lipoproteinowej, mocznika we krwi, amoniaku, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, Zmniejszenie stężenia antytrombiny III, fibrynogenu we krwi, cholesterolu we krwi, lipoprotein małej gęstości (LDL), białka całkowitego</p> <p>Często Zwiększenie aktywności amylazy, lipazy, nieprawidłowy zapis EEG (zmniejszona aktywność fal alfa, zwiększona aktywność fal theta i delta)</p>

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia układu immunologicznego

Produkt leczniczy Spectrila może indukować wytwarzanie immunoglobulin różnych klas (IgG, IgM, IgE). Przeciwciała te mogą wywoływać kliniczne objawy reakcji alergicznych, inaktywować aktywność enzymatyczną lub przyspieszać eliminację asparaginazy.

Reakcje alergiczne mogą objawiać się jako zaczerwienienie, wysypka, ból (stawów, pleców i brzucha), niedociśnienie tętnicze, obrzęk / obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, duszność, skurcz oskrzeli, a nawet jako wstrząs anafilaktyczny.

Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznych wzrasta wraz z liczbą podanych dawek, jednakże, w bardzo rzadkich przypadkach, reakcje mogą wystąpić po podaniu pierwszej dawki asparaginazy. Większość reakcji nadwrażliwości spowodowanych asparaginazą obserwuje się w trakcie kolejnych faz leczenia (reindukcji, opóźnionej intensyfikacji).

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (badanie MC-ASP.5/ALL) obserwowano reakcje alergiczne z następującą częstością występowania (tabela 2).

Tabela 2: Częstość występowania reakcji alergicznych (MC-ASP.5/ALL; analiza dotycząca bezpieczeństwa)

Grupa poddana leczeniu	Spectrila	Asparaginaza referencyjna
Liczba pacjentów	97	101
Reakcje alergiczne w ciągu 12 godzin od podania infuzji asparaginazy w ramach leczenia indukcyjnego	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Jakiegokolwiek zdarzenie alergiczne* w ciągu 24 godzin od podania infuzji asparaginazy w ramach leczenia indukcyjnego	16 (16%)	24 (24%)
<i>*W tym wszelkie reakcje alergiczne, które wystąpiły w ciągu 12 godzin od podania infuzji asparaginazy oraz wszelkie zdarzenia niepożądane spełniające wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE): omdlenie (zastąpienie), niedociśnienie tętnicze, wysypka, uderzenia gorąca, świąd, duszność, reakcja w miejscu wstrzyknięcia lub niedrożność dróg oddechowych w ciągu 24 godzin od podania infuzji asparaginazy.</i>		

Reakcji alergicznych nie obserwowano u żadnego z 12 niemowląt <1. roku życia w trakcie leczenia produktem leczniczym Spectrila (badanie MC-ASP.6/INF).

W przypadku wystąpienia objawów alergicznych podawanie produktu leczniczego Spectrila należy bezzwłocznie przerwać (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat, z ALL *de novo* (badanie MC-ASP.5/ALL), do 33. dnia leczenia indukcyjnego u 10 pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy Spectrila (10,3%) oraz u 9 pacjentów z grupy referencyjnej (8,9%) potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko asparaginazie w przynajmniej jednym punkcie czasowym.

Odsetek pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała przeciw asparaginazie przed rozpoczęciem postindukcyjnej fazy leczenia był porównywalny dla obu grup (Spectrila 54,6% vs referencyjna asparaginaza otrzymana z komórek *E. coli* 52,5%). W większości przypadków przeciwciała przeciwko asparaginazie pojawiały się podczas trwania przerwy od ostatniej infuzji asparaginazy w dniu 33. a rozpoczęciem postindukcyjnej fazy leczenia w dniu 79.

Przeciwciał przeciw asparaginazie nie wykryto u żadnego z 12 niemowląt <1. roku życia w trakcie leczenia produktem leczniczym Spectrila (badanie MC-ASP.6/INF).

Niedoczynność tarczycy

Odnotowano przypadki wtórnej przemijającej niedoczynności tarczycy, spowodowanej prawdopodobnie zmniejszeniem w surowicy stężenia globuliny wiążącej tyroksynę, z powodu hamowania syntezy białek indukowanej przez asparaginazę.

Hipoalbuminemia

W wyniku zaburzenia syntezy białek u pacjentów leczonych asparaginazą bardzo często dochodzi do obniżenia stężenia białka w surowicy (szczególnie albuminy) (patrz punkt 4.4). Powikłaniem hipoalbuminemii może być obrzęk.

Dyslipidemia

U pacjentów leczonych asparaginazą bardzo często obserwuje się łagodne lub umiarkowane zmiany stężenia lipidów we krwi (np. zwiększone lub zmniejszone stężenie cholesterolu, zwiększone stężenie triglicerydów, zwiększone stężenie frakcji VLDL oraz zmniejszone stężenie LDL, zwiększona aktywność lipazy lipoproteinowej), które w większości przypadków przebiegają bez objawów klinicznych. Jednoczesne podawanie glikokortykosteroidów może nasilać to działanie. Jednak w rzadkich przypadkach zgłaszano ciężką hipertriglicydemię (stężenie triglicerydów >1 000 mg/dl), która zwiększa ryzyko ostrego zapalenia trzustki. Związaną z asparaginazą hiperlipidemię należy leczyć w zależności od stopnia nasilenia oraz objawów klinicznych.

Hiperamonemia

Hiperamonemia była niezbyt często zgłaszana u pacjentów, u których stosowano protokoły leczenia zawierające asparaginazę, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano ciężką hiperamonemię, która może powodować zaburzenia neurologiczne, takie jak drgawki i śpiączka.

Hiperglikemia i hipoglikemia

Bardzo często w trakcie leczenia asparaginazą obserwuje się zmiany czynności endokrynnej trzustki, które manifestują się głównie w postaci hiperglikemii. Zdarzenia te są zazwyczaj przemijające.

W rzadkich przypadkach zgłaszano cukrzycową kwasicę ketonową.

U pacjentów leczonych asparaginazą często obserwowano hipoglikemię, najczęściej bez towarzyszących jej objawów klinicznych. Mechanizm prowadzący do tego typu reakcji jest nieznan.

Zaburzenia układu nerwowego

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego obserwowane u pacjentów, u których stosowano protokoły leczenia zawierające asparaginazę, obejmują zmiany w zapisie EEG, drgawki, zawroty głowy, senność, śpiączkę oraz ból głowy.

Przyczyny tych zaburzeń układu nerwowego nie są jasne. Może być konieczne wykluczenie hiperamonemii i zakrzepicy zatok żylnych.

W rzadkich przypadkach w trakcie stosowania schematów leczenia zawierających asparaginazę obserwowano RPLS.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności/wymioty obserwuje się bardzo często u pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające asparaginazę, zwykle jednak mają łagodny przebieg. Zgłaszano również jadłowstręt, utratę apetytu, bóle brzucha, biegunkę oraz utratę masy ciała.

Ostre zapalenie trzustki występowało u mniej niż 10% pacjentów. W rzadkich przypadkach występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki. Odnotowano pojedyncze przypadki zgonów.

W literaturze odnotowano kilka przypadków zapalenia ślinianek przyusznych wywołanego asparaginazą.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spectrila u niemowląt <1. roku życia są ograniczone.

Dorośli i inne szczególne grupy pacjentów

U dorosłych obserwuje się te same, pod względem jakościowym, działania niepożądane asparaginazy jak u dzieci, jednak wiadomo, że niektóre z działań niepożądanych (np. zdarzenia zakrzepowozatorowe) częściej występują u dorosłych pacjentów niż u dzieci i młodzieży.

Ze względu na częstsze występowanie chorób współistniejących, takich jak zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, pacjenci w wieku >55. lat zazwyczaj gorzej tolerują leczenie asparaginazą niż dzieci i młodzież.

Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnego przypadku przedawkowania asparaginazy, któremu towarzyszyłyby objawy kliniczne. Brak swoistego antidotum. Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX02

Mechanizm działania

Asparaginaza powoduje hydrolizę asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku.

W przeciwieństwie do prawidłowych komórek, komórki nowotworu limfoblastycznego mają bardzo ograniczoną zdolność syntezy asparaginy, ze względu na istotnie obniżoną ekspresję genu syntetazy asparaginy. Z tego względu wymagają one asparaginy pozyskiwanej na drodze dyfuzji spoza komórki. W rezultacie niedoboru asparaginy w surowicy, spowodowanego przez asparaginazę, synteza białek w komórkach nowotworu limfoblastycznego jest zaburzona, w przeciwieństwie do większości komórek prawidłowych. Asparaginaza może wykazywać działanie toksyczne w stosunku do prawidłowych komórek, które ulegają gwałtownym podziałom i w pewnym stopniu są zależne od podaży asparaginy egzogennej.

W następstwie różnicy stężeń asparaginy między przestrzenią zewnątrz- i wewnątrzkomórkową, stężenie asparaginy w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, np. w płynie mózgowo-rdzeniowym, również się zmniejsza.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci z ALL *de novo* (badanie MC-ASP.4/ALL) wykazano, że natychmiast po zakończeniu infuzji asparaginazy średnie stężenie asparaginy w surowicy zmniejszyło się z wartości wyjściowej wynoszącej około 40 μM do wartości poniżej poziomu oznaczalności przy

użyciu metody bioanalitycznej ($<0,5 \mu\text{M}$). Średnie stężenie asparaginy w surowicy pozostawało poniżej wartości $0,5 \mu\text{M}$ od chwili zakończenia pierwszej infuzji asparaginazy przez co najmniej trzy dni po wykonaniu ostatniej infuzji. Następnie stężenie asparaginy w surowicy wzrastało ponownie i powracało do wartości prawidłowych w ciągu 1-3 tygodni.

Dodatkowo, oprócz asparaginy, asparaginaza jest również w stanie rozłożyć aminokwas glutaminę na kwas glutaminowy i amoniak, jednak to działanie asparaginazy jest znacznie mniej wydajne. Badania kliniczne z asparaginazą wykazały, że wpływa ona jedynie w umiarkowanym stopniu na stężenie glutaminy i zjawisko to charakteryzuje się bardzo dużą zmiennością osobniczą. Natychmiast po zakończeniu infuzji asparaginazy stężenie glutaminy w surowicy spada maksymalnie o 50% w stosunku do wartości wyjściowej mierzonej przed podaniem dawki, wynoszącej około $400 \mu\text{M}$, jednak szybko, w ciągu kilku godzin, wraca do wartości prawidłowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat z ALL de novo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Spectrila porównywano z asparaginazą natywną otrzymywaną z komórek *E. coli* (referencyjny produkt leczniczy) w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (badanie MC-ASP.5/ALL, na podstawie protokołu dla badania ALL nr DCOG ALL 10) u 199 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat z ALL *de novo*. Pacjenci otrzymywali $5\ 000 \text{ j/m}^2 \text{ pc.}$ asparaginazy (produkt leczniczy Spectrila vs referencyjny produkt asparaginazy otrzymywanej z komórek *E. coli*) w 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. i 33. dniu leczenia indukcyjnego. Po fazie leczenia indukcyjnego pacjenci kontynuowali chemoterapię z zastosowaniem schematów, w których uwzględniono dalsze podawanie asparaginazy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z całkowitym niedoborem asparaginy w surowicy (zdefiniowanym jako stężenie asparaginy w surowicy poniżej limitu oznaczalności ($<0,5 \mu\text{M}$), we wszystkich punktach czasowych począwszy od dnia 12. do dnia 33.) w trakcie leczenia indukcyjnego. Celem badania było wykazanie równoważności typu „*non-inferiority*” produktu leczniczego Spectrila wobec referencyjnej asparaginazy otrzymywanej z komórek *E. coli* w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego.

W tabeli 3 podsumowano wyniki tego badania:

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności (MC-ASP.5/ALL; pełna analiza)

Grupa poddana leczeniu	Spectrila	Asparaginaza referencyjna
Liczba pacjentów	98	101
Całkowity niedobór asparaginy w surowicy		
<i>Tak</i>	93 (94,9%)	95 (94,1%)
<i>Nie</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Nieocentralne</i>	3 (3,1%)	4 (4,0%)
<i>Różnica (95% CI^a); wartość p^b</i>	0,8% (-6,25%; 8,04%); p = 0,0028	
Całkowity niedobór asparaginy w płynie mózgowo-rdzeniowym		
<i>Tak^c</i>	82 (83,7%)	88 (87,1%)
<i>Nie</i>	1 (1,0%)	6 (5,9%)
<i>Nieocentralne</i>	15 (15,3%)	7 (6,9%)
<i>Różnica (95% CI^a)</i>	-3,5% (-13,67%; 6,58%)	
Odsetek całkowitych remisji po zakończeniu leczenia indukcyjnego		
<i>Tak</i>	90 (91,8%)	97 (96,0%)
<i>Nie</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Nieocentralne / wartość nieznana</i>	6 (6,1%)	2 (2,0%)
<i>Różnica (95% CI^a)</i>	-4,2% (-11,90%; 2,81%)	
Minimalna choroba resztkowa po zakończeniu leczenia indukcyjnego		
<i>Minimalna choroba resztkowa niestwierdzona</i>	29 (29,6%)	32 (31,7%)
<i>Minimalna choroba resztkowa stwierdzona</i>	63 (64,3%)	60 (59,4%)
<i>Nieocentralne / wartość nieznana</i>	6 (6,1%)	9 (8,9%)
<i>Różnica (95% CI^a)</i>	-2,1% (-14,97%; 10,84%)	
<i>CI = przedział ufności (ang. confidence interval)</i>		
<i>^a Bezwarunkowy dokładny przedział ufności na podstawie Chan i Zhang</i>		
<i>^b Bezwarunkowy dokładny test równoważności typu „non-inferiority” dla różnic dwumianowych, na podstawie ograniczonego szacowania maksymalnego prawdopodobieństwa.</i>		
<i>^c Pacjenci byli klasyfikowani jako reagujący na leczenie, jeżeli stężenie asparaginy w płynie mózgowo-rdzeniowym w 33. dniu protokołu leczenia było poniżej granicy oznaczalności.</i>		

W trakcie leczenia indukcyjnego typowe działania niepożądane asparaginazy, takie jak podwyższone wartości enzymów wątrobowych/bilirubiny (\geq III stopnia według wspólnej terminologii kryteriów dla działań niepożądanych (CTCAE): 44,3% vs 39,6%), krwawienia lub zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (\geq II stopnia według CTCAE: 2,1% vs 4,0%), i neurotoksyczność (\geq III stopnia według CTCAE: 4,1% vs 5,9%) obserwowano z porównywalną częstością występowania w obu grupach leczenia (Spectrila vs referencyjny produkt leczniczy).

Badanie z udziałem niemowląt z ALL de novo

W niekontrolowanym badaniu klinicznym (MC-ASP.6/INF) 12 niemowląt (mediana wieku [zakres] podczas pierwszej infuzji: 6 miesięcy [0,5-12,2 miesiąca]) z ALL *de novo*, poddano leczeniu produktem leczniczym Spectrila w ramach protokołu INTERFANT-06. Pacjenci otrzymywali asparaginazę w dawce 10 000 j/m² pc., dostosowanej do aktualnego wieku pacjenta w chwili podania (<6 miesięcy: 6 700 j/m² pc.; 6-12 miesięcy: 7 500 j/m² pc.; >12 miesięcy: 10 000 j/m² pc.) w 15., 18., 22., 25., 29. i 33. dniu leczenia indukcyjnego. U 11 na 12 pacjentów (92%) wystąpił całkowity niedobór asparaginy w surowicy. U wszystkich 12 pacjentów (100%) uzyskano całkowitą odpowiedź po leczeniu indukcyjnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Spectrila oznaczono u 7 dorosłych pacjentów po dożylnym podaniu w infuzji 5 000 j/m² pc.

Wchłanianie

Asparaginaza nie jest wchłaniana z przewodu pokarmowego, dlatego produkt leczniczy Spectrila musi być podawany dożylnie.

Dystrybucja

Asparaginaza jest dystrybuowana głównie w przestrzeni wewnątrznaczyniowej. Średnia (odchylenie standardowe) wartość objętości dystrybucji w stanie równowagi (V_{dss}) wynosiła 2,47 l (0,45 l).

Wydaje się, że asparaginaza nie przenika bariery krew-mózg w oznaczalnych ilościach.

Mediana (zakres) maksymalnego stężenia aktywności asparaginazy w surowicy wynosiła 2 324 j/l (1 625-4 819 j/l). Maksymalne (C_{max}) stężenie aktywności asparaginazy w surowicy osiągnęte było z opóźnieniem wynoszącym w przybliżeniu 2 godziny od zakończenia infuzji.

Po podaniu wielokrotnym asparaginazy w dawce 5 000 j/m² pc. co trzeci dzień, najniższa obserwowana aktywność asparaginazy w surowicy wahała się od 108 do 510 j/l.

Metabolizm

Metabolizm asparaginazy nie został poznany, ale uważa się, że polega na degradacji wewnątrz układu siateczkowo-histocytarnego przy udziale proteaz obecnych w surowicy.

Eliminacja

Średnia wartość \pm odchylenie standardowe końcowego okresu półtrwania (okres półtrwania w fazie eliminacji) aktywności asparaginazy w surowicy wynosiła $25,8 \pm 9,9$ godz., z zakresem wartości od 14,2 do 44,2 godz.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych asparaginazy najniższa aktywność asparaginazy w surowicy u większości pacjentów była wyższa niż 100 j/l, i korelowało to niemalże dokładnie z całkowitym niedoborem asparaginy w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Nawet u tych niewielu pacjentów, u których aktywność asparaginazy w surowicy spadała do wartości 10-100 j/l, dochodziło zazwyczaj do całkowitego niedoboru asparaginy w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne po podaniu produktu leczniczego Spectrila w dawce 5 000 j/m² pc. zostały oznaczone u 14 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 14 lat) z ALL *de novo* (badanie MC-ASP.4/ALL). Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Spectrila u 14 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży

Parametr	Mediana (zakres)
Pole powierzchni pod krzywą (AUC_{0-72h})	60 165 (38 627-80 764) U*h/l
Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max})	3 527 (2 231-4 526) U/l
Czas do wystąpienia C_{max}	0 (0-2) h
Okres półtrwania	17,33 (12,54-22,91) h
Klirens całkowity	0,053 (0,043-0,178) l/h
Objętość dystrybucji	0,948 (0,691-2,770) l

Mediana najniższej aktywności asparaginazy w surowicy została zmierzona u 81 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z ALL *de novo* trzy dni po infuzji asparaginazy (bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki) podczas leczenia indukcyjnego i mieściła się w zakresie od 168 do 184 j/l (badanie MC-ASP.5/ALL).

Zmierzono najniższą aktywność asparaginazy w surowicy u 12 niemowląt (od urodzenia do 1. roku życia) z ALL *de novo* (badanie MC-ASP.6/INF). Mediana (zakres) najniższej aktywności asparaginazy w surowicy w dniach 18., 25., i 33. wynosiła odpowiednio 209 (42-330) j/l, 130 (6-424) j/l i 32 (1-129) j/l. Niższa mediana poziomu aktywności w dniu 33. w porównaniu do poprzednich dwóch pomiarów spowodowana była częściowo faktem, że ta ostatnia próbka surowicy pobrana została 4 dni po ostatniej infuzji asparaginazy zamiast po trzech dniach, tak jak w przypadku pozostałych pomiarów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa u szczurów, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, z wyjątkiem nieznacznego, ale istotnego działania saluretycznego po zastosowaniu dawek mniejszych niż zalecane dawkowanie u pacjentów z ALL. Ponadto wartość pH moczu była nieco podwyższona, a względna masa nerek była nieco zwiększona po ekspozycji przewyższającej maksymalną ekspozycję u człowieka w stopniu wskazującym na niewielkie znaczenie tego faktu w praktyce klinicznej.

Opublikowane dane dotyczące asparaginazy potwierdzają, że mutagenne, klastogenne i rakotwórcze właściwości rekombinowanej asparaginazy są nieistotne.

U wielu gatunków, w tym u myszy, szczura i (lub) królika, asparaginaza zwiększała częstość występowania wad wrodzonych (w tym wad ośrodkowego układu nerwowego, serca i układu szkieletowego) oraz zwiększała śmiertelność płodów po zastosowaniu dawek podobnych lub przewyższających dawki proponowane do zastosowania klinicznego (na podstawie dawek wyrażonych w j/m² pc.).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata

Odtworzony i rozcieńczony roztwór

Stabilność chemiczna i fizyczna w czasie stosowania utrzymuje się przez 2 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezzwłocznie. Jeżeli produkt leczniczy nie został zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba

podająca ten produkt. Produkt leczniczy nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rekonstytucję/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i (lub) rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna, szklana fiołka (szkło typu I) o pojemności 20 ml, zamknięta korkiem z gumy butylowej, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym zrywalnym wieczkiem, zawierająca 10 000 jednostek asparaginazy.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby rozpuścić proszek, należy za pomocą strzykawki, ostrożnie wstrzyknąć 3,7 ml wody do wstrzykiwań na wewnętrzną ściankę fiołki (nie należy wstrzykiwać wody bezpośrednio na proszek lub do proszku). Zawartość należy rozpuścić poprzez powolne obracanie fiołki (nie wstrząsać, aby nie dopuścić do powstania piany). Roztwór po rekonstytucji może wykazywać lekką opalescencję.

Obliczoną ilość asparaginazy należy dalej rozcieńczyć w 50 do 250 ml roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Niemcy

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

E-mail: contact@medac.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1072/001

EU/1/15/1072/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 września 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.