

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spectrila 10.000 E, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver indeholder 10.000 enheder asparaginase*. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 2.500 enheder asparaginase.

En enhed (E) defineres som den mængde enzym, der er nødvendig for at frigøre et μmol ammoniak pr. minut ved pH på 7,3 og 37 °C.

*Fremstillet i *Escherichia coli*-celler med rekombinant dna-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Spectrila er indiceret som en komponent af antineoplastisk kombinationsbehandling til behandling af akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) hos pædiatriske patienter fra fødslen til 18 år og voksne.

4.2 Dosering og administration

Spectrila skal ordineres og administreres af læger og sundhedspersoner med erfaring i at anvende antineoplastiske præparater. Det må kun gives i hospitalsregi, hvor passende genoplivningsudstyr er til rådighed.

Dosering

Spectrila anvendes normalt som en del af protokoller med kemoterapi af kombinationstypen sammen med andre antineoplastiske stoffer (se også pkt. 4.5).

Voksne og børn over 1 år

Den anbefalede intravenøse dosis af asparaginase er 5.000 enheder pr. kvadratmeter (E/m^2) legemsoverfladeareal (BSA), der gives hver tredje dag.

Behandlingen kan overvåges baseret på den minimale serum-asparaginaseaktivitet målt tre dage efter administration af Spectrila. Hvis værdierne for asparaginaseaktiviteten ikke når målniveauerne, kan det overvejes at skifte til et andet asparaginasepræparat (se pkt. 4.4).

Børn i alderen 0-12 år

Baseret på begrænsede data er den anbefalede dosis til spædbørn følgende:

- alder under 6 måneder: 6.700 E/m^2 BSA,
- alder 6-12 måneder: 7.500 E/m^2 BSA.

Data om Spectrilas virkning og sikkerhed hos voksne er begrænset.

Data om Spectrilas virkning og sikkerhed i behandlingsfaserne efter induktion er meget begrænset.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Spectrila bør imidlertid ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Ældre

Der foreligger kun begrænsede data er om behandling af patienter over 65 år.

Administration

Spectrila er kun til administration ved intravenøs infusion.

Den daglige mængde Spectrila, som er nødvendig til hver patient, kan fortyndes i et endeligt volumen på 50-250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Den fortyndede opløsning med asparaginase kan infunderes i løbet af 0,5 til 2 timer.

Asparaginase må ikke administreres som en bolusdosis.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, alle naturligt forekommende (ikke pegylerede) *E. coli*-asparaginase-præparater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Pankreatitis.
- Svært nedsat leverfunktion (bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse [ULN], transaminaser > 10 gange ULN).
- Eksisterende, kendt koagulopati (f.eks. hæmofili).
- Tidligere pankreatitis, alvorlig blødning eller alvorlig trombose med tidligere asparaginasebehandling.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle oplysninger og monitorering

Der kan opstå de følgende livstruende situationer i løbet af behandlingen med asparaginase hos patienter i alle aldersgrupper:

- akut pankreatitis
- hepatotoksicitet
- anafylaksi
- koagulationsforstyrrelser, herunder symptomatisk trombose relateret til anvendelsen af centrale venekatetre
- hyperglykæmiske tilstande.

Før behandlingen påbegyndes, skal bilirubin, levertransaminaser og koagulationsparametre (f.eks. partiel tromboplastintid [PTT], protrombintid [PT], antitrombin III og fibrinogen) bestemmes. Efter administration af alle slags asparaginasepræparater rådes der til nøje overvågning af bilirubin, levertransaminaser, glucose i blod/urin, koagulationsparametre (f.eks. PTT, PT, antitrombin III, fibrinogen og D-dimer), amylase, lipase, triglycerider og kolesterol.

Akut pankreatitis

Behandlingen med asparaginase bør seponeres hos patienter, der udvikler akut pankreatitis. Der er opstået akut pankreatitis hos under 10 % af patienterne. I sjældne tilfælde opstår der blødende eller nekrotiserende pankreatitis. Der har været isolerede rapporter om dødelige udfald. Kliniske symptomer omfatter abdominalsmerter, kvalme, opkastning og anoreksi. Serum-amylase og lipase er normalt forhøjet, selvom de kan være normale hos nogle patienter på grund af en hæmmet proteinsyntese. Patienter med svær hypertriglyceridæmi har en øget risiko for at udvikle akut pankreatitis.

Disse patienter bør ikke længere blive behandlet med noget asparaginasepræparat (se også pkt. 4.3 og 4.8).

Hepatotoksicitet

I sjældne tilfælde er der blevet beskrevet svært nedsat leverfunktion, herunder kolestase, ikterus, levernekrose og leversvigt med dødelig udgang (se pkt. 4.8 og 4.5). Leverparametrene skal overvåges nøje før og under behandlingen med asparaginase.

Behandlingen med asparaginase skal afbrydes, hvis patienterne udvikler svært nedsat leverfunktion (bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse [ULN], transaminaser > 10 gange ULN), svær hypertriglyceridæmi, hyperglykæmi eller koagulationsforstyrrelse (f.eks. sinusvenetrombose, svær blødning).

Allergi og anafylaksi

På grund af risikoen for svære anafylaktiske reaktioner må asparaginase ikke administreres som en bolus intravenøs injektion.

En forudgående intrakutan test eller en lille intravenøs testdosis kan anvendes. Ingen af disse procedurer gør det imidlertid muligt nøjagtigt at udpege de patienter, der vil få en allergisk reaktion. Hvis der opstår allergiske symptomer, skal administrationen af asparaginase øjeblikkeligt seponeres, og der skal gives passende behandling, hvilket kan omfatte antihistaminer og kortikosteroider.

Koagulationsforstyrrelser

På grund af hæmningen af proteinsyntesen (nedsat syntese af faktor II, V, VII, VIII og IX, protein C og S, antitrombin III [AT III]) forårsaget af asparaginase, kan der opstå koagulationsforstyrrelser, som kan vise sig enten som trombose, dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) eller blødning.

Risikoen for trombose synes større end risikoen for blødning. Symptomatiske tromboser relateret til anvendelsen af centrale venekatetre er også blevet beskrevet. Ca. halvdelen af de trombotiske hændelser er lokaliseret i cerebrale kar.

Der kan opstå sinusvenetrombose. Iskæmiske slagtilfælde er sjældne.

Erhvervet eller genetisk nedsatte fysiologiske koagulationshæmmere (protein C, protein S, antitrombin) er også beskrevet i relation til vaskulære komplikationer.

Hypig kontrol af koagulationsparametre er vigtig før og under behandlingen med asparaginase. Der bør søges ekspertrådgivning i tilfælde, hvor AT III er nedsat.

Hyperglykæmiske tilstande

Asparaginase kan inducere hyperglykæmi som følge af nedsat insulinproduktion. Desuden kan det nedsætte insulinsecerneringen fra β -celler i pankreas og hæmme funktionen af insulinreceptorer. Syndromet er generelt selvbegrænsende. I sjældne tilfælde kan det imidlertid føre til diabetisk ketoacidose. Samtidig behandling med kortikosteroider bidrager til denne virkning. Glucoseniveauer i serum og urin bør overvåges regelmæssigt og behandles efter klinisk indikation.

Antineoplastiske stoffer

Asparaginase-induceret tumorcelledestruktion kan frigive store mængder urinsyre og føre til hyperurikæmi. Samtidig administration af andre antineoplastiske lægemidler bidrager til denne virkning. En aggressiv alkalisering af urinen og anvendelse af allopurinol kan forhindre urat-nefropati.

Glukokortikoider

Der blev observeret en større risiko for trombose i løbet af induktionsbehandlingen med asparaginase og prednison hos børn med en genetisk protrombotisk risikofaktor (faktor V G1691A-mutationer, protrombin G20210A-variation, methylenetetrahydrofolat-reduktase [MTHFR] T677T-genotype, forhøjet lipoprotein A, hyperhomocysteinæmi).

Kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med asparaginase og i 7 måneder efter endt behandling. Da der ikke kan udelukkes en indirekte interaktion mellem komponenterne i den orale kontraception og asparaginase, anses oral kontraception ikke for at være tilstrækkelig sikker i en sådan klinisk situation (se pkt. 4.6).

Philadelphiakromosom-positive patienter

Spectrilas virkning og sikkerhed er ikke klarlagt hos Philadelphiakromosom-positive patienter.

Anbefalede kontrolundersøgelser for patienter i alle aldersgrupper

Asparaginaseaktivitet

Måling af asparaginases aktivitetsniveau i serum eller plasma kan udføres for at udelukke accelereret reduktion af asparaginaseaktiviteten. Niveaulet skal helst måles tre dage efter den sidste administration af asparaginase, dvs. normalt lige før den næste dosis asparaginase gives. Lavt aktivitetsniveau af asparaginase ledsages ofte af fremkomsten af anti-asparaginase-antistoffer. I sådanne tilfælde bør det overvejes at skifte til et andet asparaginase-præparat. Der bør først søges ekspertrådgivning.

Hypoalbuminæmi

Som følge af en hæmmet proteinsyntese falder niveaulet af serumprotein (især albumin) meget hyppigt hos patienter i behandling med asparaginase. Da serumprotein er vigtigt for bindingen og transportfunktionen af nogle aktive stoffer, skal niveaulet af serumprotein overvåges regelmæssigt.

Hyperammonæmi

Niveaulet af ammoniak i plasma bør bestemmes hos alle patienter med uforklarede neurologiske symptomer eller svær og langvarig opkastning. I tilfælde af hyperammonæmi med svære kliniske symptomer bør der tages terapeutiske og farmakologiske forholdsregler, der hurtigt reducerer ammoniakniveauet i plasma (f.eks. proteinrestriktion og hæmodialyse), revertering af kataboliske tilstande og øget elimination af nitrogenaffald bør påbegyndes, og der skal søges ekspertrådgivning.

Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom

Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS) kan opstå i sjældne tilfælde under behandlingen med alle asparaginaser (se pkt. 4.8). Dette syndrom karakteriseres ved magnetisk resonansscanning (MR-scanning) af reversible (fra et par dage til måneder) læsioner/ødemer, primært i hjernens posteriore region. Symptomer på RPLS omfatter i alt væsentligt forhøjet blodtryk, krampeanfald, hovedpine, ændring af psykisk tilstand og akut synsnedsættelse (primært kortikal blindhed eller homonym hemianopsi). Det er uklart, om RPLS er forårsaget af asparaginase, samtidig behandling eller de underliggende sygdomme.

RPLS behandles symptomatisk, herunder foranstaltninger til at behandle krampeanfald. Seponering eller dosisreduktion af samtidigt administrerede immunsupprimerende lægemidler kan være nødvendig. Der bør søges ekspertrådgivning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Generelt

Asparaginase kan øge toksiciteten af andre lægemidler via virkningen på leverfunktionen, f.eks. øget hepatotoksicitet med potentielt hepatotoksiske lægemidler, øget toksicitet af lægemidler, der metaboliseres af leveren eller bindes til plasmaproteiner, og ændret farmakokinetik og farmakodynamik af lægemidler, der er bundet til plasmaproteiner. Derfor bør der udvises forsigtighed hos patienter, der får andre lægemidler, som metaboliseres af leveren.

Leverparametrene bør overvåges, når muligt hepatotoksiske lægemidler gives samtidigt med asparaginase (se pkt. 4.4 og 4.8).

Myelosuppressive stoffer

I løbet af behandling med asparaginase-indeholdende behandlingsprogrammer kan der opstå myelosuppression, der muligvis påvirker alle tre myeloide celletyper (erythrocytter, leukocytter, trombocyter), samt infektioner. Samtidig behandling med myelosuppressive lægemidler samt lægemidler, der vides at forårsage infektioner, er primære bidragende faktorer, og patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på myelosuppression og infektion (se pkt. 4.8).

Vincristin

Toksiciteten af vincristin kan være additiv med aktiviteten af asparaginase, hvis begge stoffer administreres samtidigt. Derfor skal vincristin gives 3 til 24 timer før administration af asparaginase for at minimere toksiciteten.

Glukokortikoider og/eller antikoagulantia

Anvendelse af glukokortikoider og/eller antikoagulantia sammen med asparaginase kan øge risikoen for en ændring i koagulationsparametre (se pkt. 4.4).

Dette kan fremme tendensen til blødning (antikoagulantia) eller trombose (glukokortikoider). Der skal derfor udvises forsigtighed, når antikoagulanter (f.eks. coumarin, heparin, dipyridamol, acetylsalicylsyre eller nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler) eller glukokortikoider gives på samme tid.

Methotrexat (MTX)

Hæmning af proteinsyntesen sekundært til asparaginase-induceret tømning af asparagin har vist sig at attenuere den cytotoxiske virkning af MTX, som kræver cellereplikation for den antineoplastiske aktivitet. Denne antagonisme observeres, hvis asparaginase administreres før eller samtidigt med methotrexat. Omvendt forstærkes antitumor-virkningen af methotrexat, når asparaginase administreres 24 timer efter behandling med methotrexat. Dette behandlingsprogram har vist sig at reducere den gastrointestinale og hæmatologiske virkning af methotrexat.

Cytarabin

Laboratorie *in vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at virkningen af højdosis cytarabin reduceres ved forudgående administration af asparaginase. Hvis asparaginase blev givet efter cytarabin, blev der imidlertid observeret en synergistisk virkning. Denne virkning var mest tydelig med et behandlingsinterval på ca. 120 timer.

Vaccination

Samtidig vaccination med levende vacciner øger risikoen for en alvorlig infektion. Immunisering med levende vacciner bør derfor finde sted tidligst 3 måneder efter et behandlingsforløb mod leukæmi er færdigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide, mens de behandles med asparaginase-indeholdende kemoterapi og i 7 måneder efter endt behandling. Da der ikke kan udelukkes en indirekte interaktion mellem komponenterne i den orale kontraception og asparaginase, anses oral kontraception ikke for at være tilstrækkelig sikker i en sådan klinisk situation. Der bør anvendes en anden metode end oral kontraception hos kvinder i den fertile alder (se pkt. 4.4). Mænd bør anvende sikre kontraceptionsmetoder og rådes til ikke at undfange et barn, mens de får asparaginase og i 4 måneder efterendt behandling.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af asparaginase til gravide kvinder. Der blev ikke udført reproduktionsstudier med asparaginase hos dyr, men studier med asparaginase-præparater hos mus, rotter, kyllinger og kaniner har vist embryotoksiske og teratogene virkninger (se pkt. 5.3). Baseret på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen må Spectrila ikke anvendes i løbet af graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med asparaginase.

Amning

Det er ukendt, om asparaginase udskilles i human brystmælk. Da der kan opstå mulige alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn, bør Spectrila seponeres i løbet af amningen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data for virkningen af asparaginase på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Spectrila påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, især via den mulige virkning på nerve- og mave-tarm-systemerne (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den primære toksicitet af asparaginase stammer fra immunologiske reaktioner forårsaget af eksponeringen for bakterielt protein. Overfølsomhedsreaktioner varierer fra forbigående rødme eller udslæt og urticaria til bronkospasme, angioødem og anafylaksi.

Desuden kan behandlingen med asparaginase føre til forstyrrelser i organsystemer, der udviser et højt niveau af proteinsyntese. En nedsat proteinsyntese kan primært føre til nedsat leverfunktion, akut pankreatitis, nedsat insulinproduktion med hyperglykæmi, nedsat produktion af størkningsfaktorer (især fibrinogen og antitrombin III), der fører til koagulationsforstyrrelser (trombose, blødning), og nedsat produktion af lipoproteiner, hvilket fører til hypertriglyceridæmi.

De mest alvorlige bivirkninger af Spectrila omfatter svære overfølsomhedsreaktioner, såsom anafylaktisk shock (sjældent), tromboemboliske hændelser (almindelig), akut pankreatitis (almindelig) og svær hepatotoksicitet, f.eks. gulsot, levernekrose, leversvigt (sjældent).

Hyppest (meget almindelig) observerede bivirkninger af Spectrila omfatter overfølsomhedsreaktioner, hyperglykæmi, hypoalbuminæmi, kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter, ødem, træthed og ændringer i laboratorieparametre (f.eks. transaminaser, bilirubin, lipider i blodet, koagulationsparametre).

Da Spectrila normalt anvendes til kombinationsbehandling med andre antineoplastiske stoffer, er det ofte svært at skelne fra bivirkningerne fra andre lægemidler.

Tabel over bivirkninger

De følgende bivirkninger, opstillet i tabel 1, er indsamlet fra kliniske studier med Spectrila hos 125 børn med nydiagnosticeret akut lymfoblastisk leukæmi samt erfaring efter markedsføring med andre *E. coli*-deriverede asparaginase-præparater hos børn og unge. Bivirkningerne er klassificeret efter hyppighed, de hyppigste først. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighedsgrad.

Hyppighederne i denne tabel er defineret ved hjælp af den følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1

Systemorganklasse	Hyppighed og bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke kendt Infektioner
Blod og lymfesystem	Almindelig Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), anæmi, leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Meget almindelig Overfølsomhed, herunder rødme, udslæt, hypotension, ødem/angioødem, urticaria, dyspnø Almindelig Overfølsomhed, herunder bronkospasme Sjælden Anafylaktisk shock
Det endokrine system	Meget sjælden Sekundær hypothyreoidisme, hypoparathyreoidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Hyperglykæmi, hypoalbuminæmi Almindelig Hypoglykæmi, nedsat appetit, vægttab Ikke almindelig Hyperurikæmi, hyperammonæmi Sjælden Diabetisk ketoacidose
Psykiske forstyrrelser	Almindelig Depression, hallucination, forvirring

Systemorganklasse	Hyppeghed og bivirkning
Nervesystemet	<p>Almindelig Neurologiske tegn og symptomer, herunder ophidselse, svimmelhed og døsigthed</p> <p>Ikke almindelig Hovedpine</p> <p>Sjælden Iskæmisk slagtilfælde, reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), krampeanfald, bevidsthedsforstyrrelser, herunder koma</p> <p>Meget sjælden Tremor</p>
Vaskulære sygdomme	<p>Almindelig Trombose, især kavernøs sinustrombose eller dyb venetrombose, blødning</p>
Mave-tarm-kanalen	<p>Meget almindelig Diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter</p> <p>Almindelig Akut pankreatitis</p> <p>Sjælden Blødende pankreatitis, nekrotiserende pankreatitis, parotitis</p> <p>Meget sjælden Pankreatitis med dødeligt udfald, pankreatisk pseudocyste</p>
Lever og galdeveje	<p>Sjælden Leversvigt med muligt dødeligt udfald, levernekrose, kolestase, gulsot</p> <p>Ikke kendt Leversteatose</p>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<p>Meget almindelig Ødem, træthed</p> <p>Almindelig Smerter (rygsmerter, ledsmerter)</p>
Undersøgelser	<p>Meget almindelig Forhøjede transaminaser, blod-bilirubin, blod-basisk fosfatase, blod-kolesterol, blod-triglycerid, very-low-density-lipoprotein (VLDL), lipoprotein-lipaseaktivitet, blod-urinstof, ammoniak, blod-laktatdehydrogenase (LDH) Nedsat antitrombin III, blod-fibrinogen, blod-kolesterol, low-density-lipoprotein (LDL), totalt protein</p> <p>Almindelig Forhøjelse i amylase, lipase, unormalt elektroencefalogram (EEG) (reduceret alfabølge-aktivitet, forhøjet theta- og deltabølge-aktivitet)</p>

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunsystemet

Spectrila kan inducere antistoffer fra forskellige immunoglobulinklasser (IgG, IgM, IgE). Disse antistoffer kan inducere kliniske allergiske reaktioner, inaktivere den enzymatiske aktivitet eller accelerere eliminationen af asparaginase.

Allergiske reaktioner kan manifestere sig som rødme, udslæt, smerter (ledsmerter, rygmerter og mavesmerter), hypotension, ødem/angioødem, urticaria, dyspnø, bronkospasme op til anafylaktisk shock.

Sandsynligheden for, at der opstår allergiske reaktioner, øges med antallet af administrerede doser. I meget sjældne tilfælde kan reaktionerne imidlertid opstå efter den første dosis af asparaginase. De fleste overfølsomhedsreaktioner over for asparaginase observeres i løbet af efterfølgende behandlingsfaser (behandling med gentagen induktion, forsinket intensivering).

I et klinisk studie hos børn med nydiagnosticeret ALL (studie MC-ASP.5/ALL) blev der observeret de følgende hyppigheder af allergiske hændelser (tabel 2).

Tabel 2: Hyppighed af patienter med allergiske reaktioner (MC-ASP.5/ALL, sikkerhedsanalysesæt)

Behandlingsgruppe	Spectrila	Reference asparaginase
Antal patienter	97	101
Allergisk reaktion inden for 12 timer efter asparaginaseinfusion i løbet af induktionsbehandlingen	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Enhver allergisk hændelse* inden for 24 timer efter asparaginaseinfusion i løbet af induktionsbehandlingen	16 (16 %)	24 (24 %)
<i>*Herunder alle allergiske reaktioner inden for 12 timer efter asparaginaseinfusion, og alle uønskede hændelser med CTCAE-terminerne synkope (besvimelse), hypotension, udslæt, rødme, pruritus, dyspnø, reaktioner på injektionsstedet eller luftvejsobstruktion inden for 24 timer efter asparaginaseinfusion</i>		

Der blev ikke observeret nogen allergiske reaktioner hos nogen af de 12 spædbørn < 1 år i løbet af behandlingen med Spectrila (studie MC-ASP.6/INF).

Hvis der opstår allergiske symptomer, skal administrationen af Spectrila straks seponeres (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

I studiet hos børn/unge i alderen 1-8 år med *de novo* ALL (studie MC-ASP.5/ALL) blev 10 patienter i Spectrila-gruppen (10,3 %) og 9 i referencegruppen (8,9 %) på dag 33 af induktionsbehandlingen målt positive for anti-asparaginase-antistoffer på mindst et tidspunkt.

En tilsvarende andel patienter i begge grupper udviklede anti-asparaginase-antistoffer før behandlingsfasen efter induktion blev påbegyndt (Spectrila 54,6 % vs. reference *E. coli*-asparaginase 52,5 %). Hovedparten af anti-asparaginase-antistoffer blev udviklet i tidsrummet fra den sidste asparaginaseinfusion på dag 33, og til behandlingen efter induktion blev påbegyndt på dag 79.

Der blev ikke observeret nogen anti-asparaginase-antistoffer hos nogen af de 12 spædbørn < 1 år i løbet af behandlingen med Spectrila (studie MC-ASP.6/INF).

Hypothyroidisme

Der har været rapporter om transitorisk sekundær hypothyroidisme, sandsynligvis forårsaget af en reduktion i serum-tyroxinbindende globulin på grund af asparaginase-induceret proteinsyntesehæmning.

Hypoalbuminæmi

Som følge af en hæmmet proteinsyntese falder niveauet af serumprotein (især albumin) meget hyppigt hos patienter i behandling med asparaginase (se pkt. 4.4). Som følge af hypoalbuminæmi kan der opstå ødem.

Dyslipidæmi

Lette til moderate ændringer i lipidværdier i blodet (f.eks. forhøjet eller nedsat kolesterol, forhøjet triglycerid, forhøjet VLDL-fraktion og nedsat LDL, forhøjet lipoprotein lipaseaktivitet) observeres meget hyppigt hos patienter i behandling med asparaginase, hvilket i de fleste tilfælde er til stede uden kliniske symptomer. Samtidig administration af glukokortikoider kan være en bidragende faktor. Der er imidlertid blevet rapporteret sjældne tilfælde af svær hypertriglyceridæmi (triglycerider > 1.000 mg/dl), hvilket øger risikoen for udvikling af akut pankreatitis. Asparaginase-associeret hyperlipidæmi bør behandles afhængigt af sværhedsgraden og af de kliniske symptomer.

Hyperammonæmi

Der er ikke hyppigt blevet rapporteret hyperammonæmi hos patienter i behandling med protokoller indeholdende asparaginase, især hvis patienterne også lider af nedsat leverfunktion. I meget sjældne tilfælde er svær hyperammonæmi blevet rapporteret, hvilket kan inducere neurologiske forstyrrelser som krampeanfald og koma.

Hyperglykæmi og hypoglykæmi

Ændringer i endokrin pankreasfunktion observeres hyppigt i løbet af behandlingen med asparaginase og manifesterer sig primært som hyperglykæmi. Disse hændelser er normalt forbigående.

I sjældne tilfælde er der blevet rapporteret diabetisk ketoacidose.

Hypoglykæmi, for det meste uden kliniske symptomer, er hyppigt blevet observeret hos patienter i behandling med asparaginase. Mekanismen, der fører til denne reaktion, er ukendt.

Nervesystemet

Bivirkninger i centralnervesystemet observeret hos patienter i behandling med protokoller indeholdende asparaginase omfatter ændringer i EEG, krampeanfald, svimmelhed, dødsighed, koma og hovedpine.

Årsagerne til disse forstyrrelser i nervesystemet er ikke klar. Det kan være nødvendigt at udelukke hyperammonæmi og sinusvenetrombose.

I sjældne tilfælde er der blevet observeret RPLS i løbet af behandlingsprogrammer indeholdende asparaginase.

Mave-tarm-kanalen

Kvalme/opkastning observeres meget almindeligt hos patienter i behandlingsprogrammer indeholdende asparaginase, men det er normalt af en let karakter. Anoreksi, appetitløshed, abdominalkramper, diarré og vægttab er også blevet rapporteret.

Der er opstået akut pankreatitis hos under 10 % af patienterne. I sjældne tilfælde opstår der blødende eller nekrotiserende pankreatitis. Der har været isolerede rapporter om dødelige udfald. Der er blevet rapporteret nogle få tilfælde af asparaginase-induceret parotitis i litteraturen.

Pædiatrisk population

Data om sikkerheden af Spectrila hos spædbørn < 1 år er begrænset.

Voksne og andre specielle populationer

Kvalitativt observeres de samme asparaginase-inducerede bivirkninger hos voksne og børn. Nogle af disse bivirkninger (f.eks. tromboemboliske hændelser) vides dog at forekomme med en større hyppighed hos voksne patienter sammenlignet med den pædiatriske population.

Grundet en større hyppighed af komorbiditeter, såsom nedsat lever- og/eller nyrefunktion, tolererer patienter > 55 år normalt behandlingen med asparaginase dårligere end pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med asparaginase med kliniske symptomer. Der findes ingen specifik antidot. Behandling er symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX02.

Virkningsmekanisme

Asparaginase hydrolyserer asparagin til asparaginsyre og ammoniak. I modsætning til normale celler har lymfoblastiske tumorceller en meget begrænset kapacitet for at syntetisere asparagin, på grund af en signifikant reduceret ekspression af asparaginsyntetase. Derfor kræver de asparagin, som diffunderer fra det ekstracellulære miljø. Som følge af asparaginase-induceret asparagintømning i serum forstyrres proteinsyntesen i lymfoblastiske tumorceller, mens de fleste normale celler skånes. Asparaginase kan også være toksisk for normale celler, der hurtigt deler sig, og som i en vis udstrækning er afhængige af en eksogen forsyning af asparagin.

På grund af koncentrationsgradienten af asparagin mellem det ekstra- og intravaskulære rum reduceres asparaginniveauerne efterfølgende også i de ekstravaskulære rum, f.eks. cerebrospinalvæsken.

Farmakodynamisk virkning

I et klinisk studie af børn med *de novo* ALL (studie MC-ASP.4/ALL) blev det vist, at de gennemsnitlige asparaginkoncentrationer i serum faldt umiddelbart efter endt infusion med asparaginase fra koncentrationer før dosis på ca. 40 μM til under den nedre kvantificeringsgrænse for den bioanalytiske metode ($< 0,5 \mu\text{M}$). De gennemsnitlige asparaginkoncentrationer i serum forblev under 0,5 μM fra, straks efter den første infusion af asparaginase var endt, indtil mindst tre dage efter den sidste infusion. Derefter steg serumniveauet af asparagin igen og vendte tilbage til normale værdier i løbet af 1-3 uger.

I tillæg til asparagin er asparaginase også i stand til at kløve aminosyren glutamin til glutaminsyre og ammoniak, men med meget mindre effektivitet. Kliniske studier med asparaginase har vist, at glutaminniveauerne kun påvirkes i moderat grad med en meget stor variabilitet fra individ til individ. Umiddelbart efter endt infusion af asparaginase faldt serumniveauerne af glutamin med maks. 50 % fra niveauer før dosering på ca. 400 μM , men de vendte hurtigt tilbage til de normale værdier i løbet af få timer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studie hos børn/unge i alderen 1-18 år med de novo ALL

Spectrilas virkning og sikkerhed blev sammenlignet med en naturligt forekommende

E. coli-asparaginase (referencelægemiddel) i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie (studie

MC-ASP.5/ALL, baseret på ALL behandlingsprotokol DCOG ALL10) med 199 børn/unge i alderen 1-18 år med *de novo* ALL. Patienterne fik 5.000 E/m² asparaginase (Spectrila *versus* en reference *E. coli*- asparaginase) på dag 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 og 33 af induktionsbehandlingen. Efter induktionsbehandlingen fortsætter patienterne behandling med kemoterapi-programmer, der omfattede yderligere behandling med asparaginaser.

Det primære endepunkt fra hyppigheden af patienter med fuldstændig asparagintømning i serum (defineret som serumniveauer af asparagin under den nedre kvantificeringsgrænse (< 0,5 µM) på alle tidspunkter målt fra dag 12 op til dag 33) i løbet af induktionsbehandlingen. Formålet med studiet var at vise non-inferioritet af Spectrila i forhold til referencen *E. coli*-asparaginase med hensyn til det primære endepunkt.

Resultaterne i dette studie er opsummeret i tabel 3:

Tabel 3: Virkningsresultater (MC-ASP.5/ALL, komplet analysesæt)

Behandlingsgruppe	Spectrila	Reference asparaginase
Antal patienter	98	101
Komplet asparagintømning i serum		
<i>Ja</i>	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
<i>Nej</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>Kan ikke evalueres</i>	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
<i>Forskel (95 % CI^a); P-værdi^b</i>	0,8 % (-6,25 %, 8,04 %), P = 0,0028	
Komplet asparagintømning i CSF		
<i>Ja^c</i>	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
<i>Nej</i>	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
<i>Kan ikke evalueres</i>	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
<i>Forskel (95 % CI^a)</i>	-3,5 % (-13,67 %, 6,58 %)	
Komplet remissionsrate efter induktionsbehandling		
<i>Ja</i>	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
<i>Nej</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>Kan ikke evalueres/ikke kendt</i>	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
<i>Forskel (95 % CI^a)</i>	-4,2 % (-11,90 %, 2,81 %)	
MRD-status efter induktionsbehandling		
<i>MRD-negativ</i>	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
<i>MRD-positiv</i>	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
<i>Kan ikke evalueres/ikke kendt</i>	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
<i>Forskel (95 % CI^a)</i>	-2,1 % (-14,97 %, 10,84 %)	
<i>CI = konfidensinterval, CSF = cerebrospinalvæske, MRD = minimal residualsygdom</i>		
<i>^a Ubetinget nøjagtigt konfidensinterval baseret på Chan og Zhang</i>		
<i>^b Ubetinget nøjagtig test af non-inferioritet for binomiale forskelle baseret på estimer af begrænset maksimal sandsynlighed</i>		
<i>^c Patienter blev anset for at respondere, hvis asparaginværdier i CSF på protokoldag 33 var under den nedre kvantificeringsgrænse.</i>		

I løbet af induktionsbehandlingen blev der observeret asparaginase-typiske bivirkninger, såsom forhøjede leverenzym/bilirubin (≥ CTCAE grad III: 44,3 % vs. 39,6 %), blødning eller tromboembolisme (≥ CTCAE grad II: 2,1 % vs. 4,0 %) og neurotoksicitet (≥ CTCAE grad III: 4,1 % vs. 5,9 %) med tilsvarende hyppigheder i begge grupper (Spectrila *versus* reference).

Studie hos spædbørn med de novo ALL

I et ikke kontrolleret klinisk studie (studie MC-ASP.6/INF) blev 12 spædbørn (medianalder [interval] på tidspunktet for første infusion: 6 måneder [0,5-12,2 måneder]) med *de novo* ALL behandlet med

Spectrila i INTERFANT-06-protokollen. Patienterne fik asparaginase ved en dosis på 10.000 E/m² justeret til patientens aktuelle alder på administrationstidspunktet (< 6 måneder: 6.700 E/m², 6-12 måneder: 7.500 E/m², > 12 måneder: 10.000 E/m²) på dag 15, 18, 22, 25, 29 og 33 af induktionsbehandlingen. Asparagintømningen i serum var fuldstændig hos 11 ud af 12 patienter (92 %). Alle 12 patienter (100 %) var i komplet remission efter induktionsbehandlingen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre for Spectrila blev bestemt hos 7 voksne patienter efter en intravenøs infusion på 5.000 E/m².

Absorption

Asparaginase absorberes ikke i mave-tarm-kanalen, derfor skal Spectrila gives intravenøst.

Fordeling

Asparaginase fordeles primært i det intravaskulære rum. Det gennemsnitlige (standardafvigelse, SD) fordelingsvolumen ved *steady-state* (V_{dss}) var 2,47 l (0,45 l).

Det ser ikke ud til, at asparaginase gennemtrænger blod-hjernebarrieren i målbare mængder.

Mediane (interval) maksimale serumkoncentrationer for asparaginaseaktiviteten var 2.324 E/l (1.625-4.819 E/l). Maksimal (C_{max}) asparaginaseaktivitet i serum blev nået med en forsinkelse på ca. 2 timer efter endt infusion.

Efter gentagen administration af asparaginase ved en dosis på 5.000 E/m² hver tredje dag var de minimale aktivitetsniveauer for asparaginase i serum i intervallet fra 108 til 510 E/l.

Biotransformation

Metabolismen for asparaginase er ukendt, men menes at finde sted via nedbrydning i det retikulo-histiocytiske system og af serum-proteaser.

Elimination

Den gennemsnitlige \pm SD terminale halveringstid (eliminationshalveringstiden) for asparaginaseaktiviteten i serum var $25,8 \pm 9,9$ t med et interval fra 14,2 til 44,2 t.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I kliniske studier med asparaginase blev det minimale aktivitetsniveau i serum over 100 E/l opnået hos de fleste patienter, hvilket næsten altid korrelerede med en fuldstændig tømning af asparagin i serum og cerebrospinalvæsken (CSF). Selv de få patienter med minimalt aktivitetsniveau af asparaginase i serum på 10-100 E/l oplevede normalt fuldstændig asparagintømning i serum og CSF.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre efter administration af 5.000 E/m² Spectrila blev bestemt hos 14 børn/unge (i alderen 2-14 år) med *de novo* ALL (studie MC-ASP.4/ALL). Resultaterne vises i tabel 4.

Tabel 4: Farmakokinetiske parametre for Spectrila hos 14 børn/unge

Parameter	Median (interval)
Areal under kurven (AUC _{0-72t})	60.165 (38.627-80.764) E*t/l
Maksimal serumkoncentration (C _{max})	3.527 (2.231-4.526) E/l
Tid til C _{max}	0 (0-2) t
Halveringstid	17,33 (12,54-22,91) t
Total clearance	0,053 (0,043-0,178) l/t
Fordelingsvolumen	0,948 (0,691-2,770) l

Mediane minimale serum-asparaginase-aktiviteter blev målt hos 81 børn/unge med *de novo* ALL tre dage efter infusion af asparaginase (umiddelbart før den næste dosis skulle gives) i løbet af induktionsbehandlingen, og den var i intervallet 168 til 184 E/l (studie MC-ASP.5/ALL).

De minimale aktivitetsniveauer i serum blev målt hos 12 spædbørn (i alderen fra fødsel til 1 år) med *de novo* ALL (studie MC-ASP.6/INF). Mediane (interval) serum minimale asparaginase-aktiviteter på dag 18, 25 og 33 var hhv. 209 (42-330) E/l, 130 (6-424) E/l og 32 (1-129) E/l. Det lavere mediane aktivitetsniveau på dag 33 sammenlignet med de to tidligere målinger skyldtes delvist det faktum, at denne sidste serumprøve blev taget 4 dage efter den sidste infusion af asparaginase i stedet for tre dage for de andre tilfælde.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske studier med gentagne doser af toksicitet og sikkerhedsfarmakologi hos rotter viste ingen specielle risici for mennesker, undtagen en lille, men signifikant saluretisk virkning ved doser under den anbefalede dosis for ALL-patienter. Desuden var pH-værdien i urin og den relative vægt af nyrerne forhøjet ved eksponeringer, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Evidens fra publicerede data med asparaginase viser, at mutagenicitet, klastogenicitet og karcinogenicitet af asparaginase er ubetydelig.

Asparaginase forårsagede en større hyppighed af misdannelser (herunder i centralnervesystemet, hjertet og skeletsystemet) og fosterdød ved doser tilsvarende eller større end de anbefalede kliniske doser (på basis af E/m²) hos flere arter, herunder mus, rotter og/eller kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Rekonstitueret og fortyndet opløsning

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 2 dage ved 2 °C-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne under brug og betingelserne før anvendelsen brugerens ansvar, og de vil normalt

ikke være længere end 24 timer ved temperaturer fra 2 °C-8 °C, medmindre rekonstitutionen/fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst 20 ml hætteglas (type I-glas), lukket med en prop af butylgummi, aluminiumsforsegling og plastic flip-off-låg, indeholdende 10.000 enheder asparaginase.

Hver pakning indeholder enten 1 eller 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

3,7 ml vand til injektionsvæsker sprøjtes forsigtigt mod hætteglassets inderside med en injektionssprøjte (der må ikke sprøjtes direkte på eller ind i pulveret). Indholdet opløses ved at dreje hætteglasset langsomt rundt (undgå skumdannelse fra omrystning). Den rekonstituerede opløsning kan være let uigennemsigtig.

Den beregnede mængde asparaginase opløses yderligere i 50 til 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2016
Dato for seneste fornyelse: 24. september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

03/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.