

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Spectrila 10.000 e. prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 10.000 enot asparaginaze\*.

Po rekonstituciji en mililiter raztopine vsebuje 2.500 enot asparaginaze.

Ena enota (e.) je opredeljena kot količina encima, ki je potrebna, da sprosti en  $\mu\text{mol}$  amoniaka na minuto pri pH 7,3 in 37 °C.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

#### Odmerjanje

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

#### *Odrasli in otroci, starejši od enega leta*

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

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

#### *Otroci, stari od 0 do 12 mesecev*

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

- mlajših od 6 mesecev: 6.700  $\text{e./m}^2$  telesne površine,

- starih od 6 do 12 mesecev: 7.500 e./m<sup>2</sup> telesne površine.

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

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

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

##### Okvara jeter

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

##### Starejši bolniki

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

##### Način uporabe

Zdravilo Spectrila se aplicira samo z intravenskim infundiranjem.

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

Asparaginaze ni dovoljeno dajati v obliki bolusnega odmerka.

#### **4.3 Kontraindikacije**

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

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Sledljivost

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

##### Splošne informacije in spremljanje

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

- akutni pankreatitis,
- hepatotoksičnost,
- anafilaksija,

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

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

### Akutni pankreatitis

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

### Hepatotoksičnost

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

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

### Alergija in anafilaksija

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

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

### Motnje koagulacije

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

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

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

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

## Hiperglikemična stanja

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

## Zdravila z delovanjem na novotvorbe

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

## Glukokortikoidi

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

## Kontraceptivi

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

## Bolniki, pozitivni na kromosom Philadelphia

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

## Priporočeni kontrolni pregledi za bolnike vseh starostnih skupin

### *Aktivnost asparaginaze*

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

### *Hipoalbuminemija*

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

### *Hiperamonemija*

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

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

#### *Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije*

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

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

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Splošno

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

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

### Mielosupresivne učinkovine

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

### Vinkristin

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

### Glukokortikoidi in/ali antikoagulant

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

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

### Metotreksat (MTX)

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

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

### Citarabin

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

### Vakcinacija

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

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

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

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

### Nosečnost

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

### Dojenje

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

### Plodnost

Ni podatkov o učinku asparaginaze na plodnost pri ljudeh.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

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

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

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

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

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

### Neželeni učinki v obliki preglednice

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

Pogostnosti v tej preglednici so opredeljene z naslednjim dogovorom:

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

### **Preglednica 1**

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



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

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

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Bolezni imunskega sistema*

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Imunogenost*

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

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

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

### *Hipotiroidizem*

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

### *Hipoalbuminemija*

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

### *Dislipidemija*

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

### *Hiperamonemija*

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

### *Hiperglikemija in hipoglikemija*

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

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

### *Bolezni živčevja*

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

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

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

### *Bolezni prebavil*

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

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

#### Pediatrična populacija

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

#### Odrasli in druge posebne skupine bolnikov

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

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

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

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

#### Farmakodinamični učinki

V kliničnem preskušanju pri otrocih z *de novo* ALL (študija MC-ASP.4/ALL) so pokazali, da so se takoj po koncu infuzije asparaginaze srednje serumske koncentracije asparagina znižale s koncentracij pred odmerkom, ki so bile okrog 40 µM, na vrednosti pod spodnjo mejo kvantitativnega določanja bioanalitične metode (<0,5 µM). Srednja serumska koncentracija asparagina je ostala pod 0,5 µM od

takoj po koncu prve infuzije asparaginaze do vsaj tri dni po zadnji infuziji. Nato se je raven serumskega asparagina spet zviševala in dosegla normalne vrednosti po 1–3 tednih. Poleg asparagina lahko asparaginaza cepi tudi aminokislino glutamin v glutaminsko kislino in amoniak, vendar mnogo manj učinkovito. Klinična preskušanja z asparaginazo so pokazala, da ta le zmerno vpliva na koncentracijo glutamina z zelo veliko interindividualno variabilnostjo. Takoj po koncu infuzije asparaginaze se je serumska raven glutamina zmanjšala za največ 50 % od ravni pred odmerkom, ki je bila okrog 400 µM, a se je hitro, v nekaj urah, vrnila na normalne vrednosti.

### Klinična učinkovitost in varnost

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

Učinkovitost in varnost zdravila Spectrila so primerjali z nativno asparaginazo *E. coli* (referenčno zdravilo) v randomiziranem dvojno slepem kliničnem preskušanju (študija MC-ASP.5/ALL; na podlagi protokola zdravljenja ALL DCOG ALL10) pri 199 otrocih/mladostnikih, starih 1–18 let z *de novo* ALL. Bolniki so prejeli po 5.000 E/m<sup>2</sup> asparaginaze (zdravila Spectrila oziroma referenčne asparaginaze *E. coli*) na 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30. in 33. dan indukcijskega zdravljenja. Po indukcijskem zdravljenju so bolniki nadaljevali zdravljenje s kemoterapevtskimi shemami, v katere je bilo vključeno nadaljnje zdravljenje z asparaginazami.

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

Rezultati te študije so povzeti v preglednici 3:

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

Skupina glede na zdravilo	Zdravilo Spectrila	Referenčna asparaginaza
Število bolnikov	98	101
<b>Popolno izčrpanje asparagina v serumu</b>		
<i>da</i>	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
<i>ne</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>ni mogoče oceniti</i>	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
<i>razlika (95 % CI<sup>a</sup>); vrednost P<sup>b</sup></i>	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
<b>Popolno izčrpanje asparagina v CSF</b>		
<i>da<sup>c</sup></i>	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
<i>ne</i>	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
<i>ni mogoče oceniti</i>	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
<i>razlika (95 % CI<sup>a</sup>)</i>	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
<b>Celotna pogostnost remisije na koncu indukcijskega zdravljenja</b>		
<i>da</i>	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
<i>ne</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>ni mogoče oceniti/ni znano</i>	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
<i>razlika (95 % CI<sup>a</sup>)</i>	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	

Skupina glede na zdravilo	Zdravilo Spectrila	Referenčna asparaginaza
Število bolnikov	98	101
<b>Status MRD na koncu indukcijskega zdravljenja</b>		
<i>MRD negativna</i>	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
<i>MRD pozitivna</i>	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
<i>ni mogoče oceniti/ni znano</i>	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
<i>razlika (95 % CI<sup>a</sup>)</i>	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	
<i>CI = interval zaupanja; CSF = cerebrospinalna tekočina; MRD = minimalna rezidualna bolezen</i>		
<i><sup>a</sup> Brezpogojni natančni interval zaupanja po Chanu in Zhangu</i>		
<i><sup>b</sup> Brezpogojni natančni preskus neinferiornosti za binomialne razlike na podlagi omejenih ocen največje verjetnosti</i>		
<i><sup>c</sup> Veljalo je, da so se bolniki odzvali na zdravljenje, če so bile vrednosti asparagina v CSF na 33. dan po protokolu pod spodnjo mejo kvantitativnega določanja.</i>		

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

#### Študija pri dojenčkih z *de novo* ALL

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre zdravila Spectrila so določili pri 7 odraslih bolnikih po intravenski infuziji 5.000 e./m<sup>2</sup>.

### Absorpcija

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

### Porazdelitev

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

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

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

Po ponovnem dajanju asparaginaze v odmerku 5.000 e./m<sup>2</sup> vsak tretji dan je bila najnižja raven aktivnosti asparaginaze v serumu v razponu od 108 do 510 e./l.

### Biotransformacija

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

## Izločanje

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

## Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

## Pediatrična populacija

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

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

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

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

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

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

Asparaginaza je pri več živalskih vrstah, med drugim pri miših, podganah in/ali kuncih, povzročila zvečano incidenco malformacij (vključno z malformacijami centralnega živčevja, srca in skeleta) in

fetalnih smrti v odmerkih, ki so podobni tistim ali večji od tistih, ki so predlagani za klinično uporabo (na podlagi e./m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala

4 leta

Rekonstituirana in razredčena raztopina

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

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

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

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

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

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

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

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



## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. januar 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 24. september 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke zdravilne učinkovine

Wacker Biotech GmbH  
Hans-Knoell-Str. 3  
07745 Jena  
Nemčija

### Ime in naslov proizvajalca odgovornega za sproščanje serij

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Spectrila 10.000 e. prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
asparaginaza

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala praška vsebuje 10.000 enot asparaginaze.  
Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 2.500 enot asparaginaze.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožna snov: saharoza.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5 vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba po nadaljnjem razredčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Stabilnost med uporabo so dokazali za 2 dni pri 2 °C–8 °C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1072/001 (1 viala)

EU/1/15/1072/002 (5 vial)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**ETIKETA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Spectrila 10.000 e. prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje asparaginaza

**SAMO** za intravensko uporabo.  
Intravenska uporaba po nadaljnjem razredčenju.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

Shranjujte v hladilniku.



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Spectrila 10.000 e. prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje asparaginaza

**Pred en vam dajo to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Spectrila in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Spectrila
3. Kako uporabljati zdravilo Spectrila
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spectrila
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Spectrila in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Spectrila vsebuje asparaginazo, ki je encim, ki deluje na naravne snovi, potrebne za rast rakastih celic. Vse celice potrebujejo za življenje aminokislino, ki se imenuje asparagin. Normalne celice lahko asparagin izdelujejo same, nekatere rakaste celice pa tega ne morejo. Asparaginaza znižuje raven asparagina v celicah krvnega raka in zaustavi njegovo rast.

Zdravilo Spectrila se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok z akutno limfoblastno levkemijo (ALL), ki je oblika krvnega raka. Zdravilo Spectrila se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Spectrila**

##### **Zdravilo Spectrila se ne sme uporabiti:**

- če ste alergični na asparaginazo ali drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate ali ste kdaj prej imeli vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- če imate velike težave z delovanjem jeter,
- če imate bolezen strjevanja krvi (na primer hemofilijo),
- če ste med predhodnim zdravljenjem z asparaginazo doživeli hudo krvavitev ali hudo strjevanje krvi (trombozo).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Spectrila se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Med zdravljenjem z zdravilom Spectrila lahko nastanejo naslednji smrtno nevarni zapleti:

- hudo vnetje trebušne slinavke (akutni pankreatitis),
- težave z jetri,
- resna alergijska reakcija, ki povzroči oteženo dihanje ali omedlevico,
- motnje strjevanja krvi (krvavitev ali nastanek krvnih strdkov),
- visoke ravni krvnega sladkorja.

Pred zdravljenjem z zdravilom Spectrila in med njim vam bo zdravnik naredil krvne preiskave.

Če bodo nastopile hude težave z jetri, je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z zdravilom Spectrila.

Če se pojavijo alergijski simptomi, je treba nemudoma prekiniti intravensko infuzijo zdravila Spectrila. Mogoče boste dobili zdravila proti alergiji in, če bo treba, zdravila za stabilizacijo krvnega obtoka. Večinoma je zdravljenje mogoče nadaljevati tako, da zdravilo zamenjamo z drugimi zdravili, ki vsebujejo drugačne oblike asparaginaze.

Pri motnjah strjevanja krvi boste morda morali prejeti svežo plazmo ali določeno vrsto beljakovine (antitrombin III), da se bo zmanjšalo tveganje krvavitve ali nastanka krvnih strdkov (tromboza).

Pri visokih ravneh krvnega sladkorja bo morda potrebno zdravljenje z intravenskimi tekočinami in/ali insulinom.

Pri sindromu reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (za katerega so značilni glavobol, zmedenost, epileptični napadi in okvara vida) bodo morda potrebna zdravila za znižanje krvnega tlaka in, v primeru epileptičnih napadov, antiepileptično zdravljenje.

### **Druga zdravila in zdravilo Spectrila**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno, ker zdravilo Spectrila lahko zveča neželene učinke drugih zdravil preko svojega vpliva na delovanje jeter, ki ima pomembno vlogo pri odstranjevanju zdravil iz telesa.

Poleg tega je posebej pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete tudi katero od naslednjih zdravil:

- Vinkristin (uporablja se za zdravljenje določenih vrst raka), ker lahko sočasna uporaba vinkristina in asparaginaze zveča tveganje za nekatere neželene učinke. Temu se navadno izognemo tako, da vinkristin damo 3–24 ur pred asparaginazo.
- Glukokortikoidi (protivnetna zdravila, ki omilijo odziv vašega imunskega sistema), ker lahko sočasna uporaba glukokortikoidov in asparaginaze zveča nastajanje krvnih strdkov (tromboza).
- Zdravila, ki zmanjšujejo zmožnost strjevanja krvi, na primer antikoagulanti (npr. varfarin in heparin), dipiridamol, acetilsalicilna kislina ali zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja, ker uporaba teh zdravil skupaj z asparaginazo lahko zveča tveganje krvavitev.
- Zdravila, ki se presnavljajo v jetrih (npr. paracetamol, acetilsalicilna kislina, tetraciklin), ker se lahko zveča tveganje za neželene učinke.
- Asparaginaza lahko vpliva na učinkovitost metotreksata ali citarabina (ki se uporabljata za zdravljenje nekaterih vrst raka):
  - če damo najprej ti zdravili in potem asparaginazo, se lahko njuni učinki zvečajo,
  - če damo najprej asparaginazo in potem ti zdravili, se lahko njuni učinki zmanjšajo.
- Zdravila, ki bi lahko negativno vplivala na delovanje jeter (npr. paracetamol, acetilsalicilna kislina, tetraciklin), ker lahko vzporedno zdravljenje z asparaginazo poslabša te negativne učinke.
- Zdravila, ki lahko zavrejo delovanje kostnega mozga (npr. ciklofosfamid, doksorubicin, metotreksat), ker lahko vzporedna uporaba asparaginaze zveča te učinke. Morda ste dovzetnejši za okužbe.
- Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, ker lahko prispevajo k sproščanju prevelikih količin sečne kisline, ko asparaginaza uniči rakaste celice.

### **Cepjenja**

Sočasno cepljenje z živimi cepivi lahko zveča tveganje za resne okužbe. Zato se najmanj 3 mesece po končanem zdravljenju z zdravilom Spectrila ne smete cepiti z živimi cepivi.

### **Nosečnost in dojenje**

Podatkov o uporabi asparaginaze pri nosečnicah ni. Zdravila Spectrila ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z asparaginazo. Ni znano, ali je

asparaginaza prisotna v materinem mleku. Zato se zdravilo Spectrila med dojenjem ne sme uporabljati.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če steženska, morate med kemoterapijo in 7 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati kontracepcijo ali se vzdržati spolnih odnosov. Ker ni mogoče izključiti posredne interakcije med učinkovinami v peroralnih kontraceptivih in asparaginazo, peroralni kontraceptivi niso dovolj varni. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati drugo metodo, ne peroralnih kontraceptivov.

Če ste moški, morate med zdravljenjem z zdravilom Spectrila in 4 mesece po zadnjem odmerku zagotoviti, da vaša partnerka ne zanosi.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ko jemljete to zdravilo, ne upravljajte motornih vozil ali strojev, ker boste lahko zaradi zdravila zaspani, utrujeni ali zmedeni.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Spectrila**

Zdravilo Spectrila pripravljajo in dajejo zdravstveni delavci. Odmerek, ki ga boste prejeli, bo določil vaš zdravnik. Odmerek bo odvisen od velikosti vaše telesne površine, ki se izračuna iz vaše višine in telesne mase.

Zdravilo Spectrila se daje v veno. Navadno se daje skupaj z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe. Trajanje zdravljenja je odvisno od posebnega kemoterapevtskega protokola, ki se uporablja za zdravljenje vaše bolezni.

### **Uporaba pri odraslih**

Priporočeni odmerek zdravila Spectrila za odrasle je 5.000 e. na m<sup>2</sup> telesne površine, ki se daje vsak tretji dan.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Priporočeni odmerek pri otrocih in mladostnikih, starih 1–18 let, je 5.000 e. na m<sup>2</sup> telesne površine, ki se daje vsak tretji dan.

Priporočeni odmerki za dojenčke, stare 0–12 mesecev, so:

- za mlajše od 6 mesecev: 6.700 e./m<sup>2</sup> telesne površine,
- za stare 6–12 mesecev: 7.500 e./m<sup>2</sup> telesne površine.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Spectrila, kot bi smeli**

Če mislite, da so vam dali preveč zdravila Spectrila, to čim prej povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Do zdaj ni znano, da bi preveliko odmerjanje asparaginaze privedlo do kakršnih koli znakov prevelikega odmerjanja. Če bo treba, bo zdravnik zdravil vaše simptome in vam zagotovil podporno zdravljenje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj obvestite zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Spectrila, če se pojavijo:**

- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča močne bolečine v trebuhu in križu,
- hude nenormalnosti v delovanju jeter (ugotavljajo se z laboratorijskim testiranjem),
- alergijske reakcije, ki vključujejo resno alergijsko reakcijo (anafilaktični šok), vročinske oblike, izpuščaj, nizek krvni tlak, otekanje obraza in žrela, koprivnico, kratko sapo,
- motnje strjevanja krvi, na primer krvavitev, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) ali nastajanje krvnih strdkov (tromboza),
- visoka raven sladkorja v krvi (hiperglikemija).

**Seznam vseh drugih neželenih učinkov je naveden spodaj glede na to, kako pogosti so:**

**Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje, bolečine v trebuhu ali redko blato (driska)
- kopičenje tekočine (edem)
- občutek utrujenosti
- abnormalni laboratorijski testi, vključno s spremembami ravni beljakovin v krvi, spremembami krvnih maščob ali vrednosti jetrnih encimov ali visoka raven sečnine v krvi

**Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- blago do zmerno zmanjšanje števila vseh vrst krvničk
- alergijske reakcije, vključno s sopenjem (bronhospazem) ali z oteženim dihanjem
- nizka raven sladkorja v krvi (hipoglikemija)
- izguba apetita ali hujšanje
- depresija, halucinacije ali zmedenost
- živčnost (agitiranost) ali somnolenca (zaspanost)
- spremembe v elektroencefalogramu (posnetek električne aktivnosti vaših možganov)
- visoka raven amilaze in lipaze v krvi
- bolečine (v križu, sklepih, trebuhu)

**Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- visoka raven sečne kisline v krvi (hiperurikemija)
- visoka raven amoniaka v krvi (hiperamonemija)
- glavobol

**Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- diabetična ketoacidoza (zaplet zaradi nenadzorovanega krvnega sladkorja)
- epileptični napadi, huda okvara zavesti vključno s komo in možganska kap
- sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (bolezensko stanje, za katerega so značilni glavobol, zmedenost, epileptični napadi in okvara vida)
- vnetje slinavk (parotitis)
- holestaza (oviran odtok žolča iz jeter)
- zlatenica
- odmrte (nekroza) jetrnih celic
- odpoved jeter, ki lahko povzroči smrt

**Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)**

- zmanjšano delovanje ščitnice ali obščitnic
- blag tremor (tresenje) prstov rok
- psevdociste pankreasa (zbiri tekočine po akutnem vnetju trebušne slinavke)

**Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**

- okužbe

- zamaščenost jeter

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Spectrila**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana raztopina je stabilna 2 dni, če jo hranimo pri 2 °C–8 °C. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja in razmere, s katerimi se zagotavlja sterilnost zdravila, odgovoren uporabnik, ki pripravlja to zdravilo. Shranjevanje naj bi normalno ne trajalo dalj od 24 ur pri 2 °C–8 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Spectrila**

- Učinkovina je asparaginaza. Ena viala praška vsebuje 10.000 enot asparaginaze. Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine 2,500 enot asparaginaze.
- Druga sestavina je saharoza.

### **Izgled zdravila Spectrila in vsebina pakiranja**

Zdravilo Spectrila je na voljo kot prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek je bel in je na voljo v viali iz prozornega stekla z gumijastim zamaškom, aluminijasto zaporko in plastičnim dviznim pokrovčkom.

Zdravilo Spectrila je na voljo v pakiranjih po 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

Tel.: +49-4103-8006-0

Faks: +49-4103-8006-100

E-pošta: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

## Drugi viri informacij

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

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### Sledljivost

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

Zdravilo Spectrila smejo uporabljati le zdravniki, ki imajo izkušnje s tovrstnimi protokoli zdravljenja.

### Priporočeni kontrolni pregledi in previdnostni ukrepi

Pred uvedbo zdravljenja je treba določiti bilirubin, jetrne transaminaze in koagulacijske parametre (parcialni tromboplastinski čas [PTČ], protrombinski čas [PČ], antitrombin III, fibrinogen in D-dimer).

Po uporabi asparaginaze je priporočljivo skrbno spremljanje bilirubina, jetrnih transaminaz, glukoze v krvi in urinu, koagulacijskih parametrov (PTČ, PČ, antitrombin III, fibrinogen in D-dimer), amilaze, lipaze, trigliceridov in holesterola.

### *Akutni pankreatitis*

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

### *Hepatotoksičnost*

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

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

### *Alergija in anafilaksija*

Zaradi tveganja hudih anafilaktičnih reakcij asparaginaze ne smemo dajati v obliki bolusne intravenske injekcije. Če nastopijo alergijski simptomi, je treba takoj prekiniti dajanje asparaginaze in zagotoviti ustrezno zdravljenje, ki lahko vključuje antihistaminike in kortikosteroide.

### *Motnje koagulacije*

Zaradi inhibicije sinteze beljakovin (zmanjšana sinteza faktorjev II, V, VII, VIII in IX, proteinov C in S, antitrombina III [AT III]), ki jo povzroči asparaginaza, se lahko pojavijo motnje koagulacije, ki se pokažejo kot tromboza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) ali krvavitev. Zdi se, da je nevarnost tromboze večja kot nevarnost krvavitve. Opisali so tudi simptomatske tromboze, povezane z uporabo centralnih venskih katetrov. Pogosto določanje koagulacijskih parametrov je pomembno pred zdravljenjem z asparaginazo in med njim. V primerih, ko je znižan AT III, je treba poiskati nasvet specialista.

### *Hiperglikemična stanja*

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

### *Zdravila z delovanjem na novotvorbe*

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

### *Glukokortikoidi*

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

### *Kontraceptivi*

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in 7 mesecev po prenehanju jemanja asparaginaze. Ker ni mogoče izključiti posredne interakcije med učinkovinami v peroralnih kontraceptivih in asparaginazo, peroralni kontraceptivi v taki klinični situaciji niso dovolj varni. Moški morajo uporabljati učinkovite kontracepcijske ukrepe in naj se jim svetuje, naj ne zaplodijo med prejemanjem asparaginaze ter 4 mesece po zaključku zdravljenja.

### *Bolniki, pozitivni na kromosom Philadelphia*

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

### *Aktivnost asparaginaze*

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

### *Hipoalbuminemija*

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



### *Hiperamonemija*

Koncentracijo amoniaka v plazmi je treba določiti pri vseh bolnikih z nepojasnjenimi nevrološkimi simptomi ali hudim in dolgotrajnim bruhanjem. V primeru hiperamonemije s hudimi kliničnimi simptomi je treba uvesti terapevtske in farmakološke ukrepe, ki hitro zmanjšajo koncentracijo amoniaka v plazmi (npr. omejitev beljakovin in hemodializa), odpravijo katabolična stanja in zvečajo odstranjevanje dušikovih odpadnih snovi, ter poiskati nasvet specialista.

### *Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije*

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS) se lahko redko pojavi med zdravljenjem s katero koli asparaginazo. Za ta sindrom so na magnetno-resonančnih slikah značilne reverzibilne (od nekaj dni do nekaj mesecev trajajoče) lezije/edemi, predvsem v zadajšnjih predelih možganov. Simptomi RPLS v glavnem vključujejo zvišan krvni tlak, epileptične napade, glavobole, spremembe duševnega stanja in akutno okvaro vida (predvsem kortikalno slepoto ali homonimno hemianopsijo). Ni jasno, ali RPLS povzročajo asparaginaza, sočasno zdravljenje ali osnovne bolezni. RPLS zdravimo simptomatsko, vključno z ukrepi za zdravljenje kakršnih koli epileptičnih napadov. Mogoče bo potrebna ukinitiv ali zmanjšanje odmerka sočasno uporabljenih imunosupresivnih zdravil. Treba je poiskati nasvet specialista.

### Ravnanje z zdravilom

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

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

### Način uporabe

Samo za intravensko uporabo. Dnevno količino asparaginaze, ki jo bolnik potrebuje, lahko razredčite v končnem volumnu 50–250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.

### Trajanje uporabe

Infundiranje razredčene raztopine asparaginaze mora trajati 0,5 ure do 2 uri. Asparaginaze ni dovoljeno dajati v obliki bolusnega odmerka.

### Odstranjevanje

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