

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Spectrila 10 000 U prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Asparaginasum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Spectrila a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Spectrila podán
3. Jak se přípravek Spectrila používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Spectrila uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Spectrila a k čemu se používá

Přípravek Spectrila obsahuje asparaginázu, což je enzym, který narušuje přirozené látky nutné k růstu nádorových buněk. Všechny buňky potřebují k přežití aminokyselinu nazývanou asparagin. Normální buňky si dokážou vytvořit asparagin samy, zatímco některé nádorové buňky toto neumí. Asparagináza snižuje hladinu asparaginu v krevních nádorových buňkách a zastavuje růst nádoru.

Přípravek Spectrila se k léčbě dospělých a dětí s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), což je forma nádorového onemocnění krve. Přípravek Spectrila se používá jako součást kombinované terapie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Spectrila podán

Přípravek Spectrila nelze použít:

- jestliže jste alergický(á) na asparaginázu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte nebo jste dříve měl(a) zánět slinivky břišní (pankreatitidu),
- jestliže máte závažnou poruchu funkce jater,
- jestliže máte poruchu srážení krve (např. hemofilii),

Upozornění a opatření

Před tím, než Vám bude přípravek Spectrila podán, se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

V průběhu léčby přípravkem Spectrila mohou nastat následující život ohrožující situace:

- závažný zánět slinivky břišní (akutní pankreatitida),
- porucha funkce jater,
- závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závrať,
- poruchy srážení krve (krvácení nebo tvorba krevních sraženin),

pal (Czech) Spectrila 10,000 U powder for concentrate for solution for infusion

National version: 03/2019

- zvýšené hodnoty krevního cukru.

Před zahájením léčby přípravkem Spectrila a v jejím průběhu bude Váš lékař provádět krevní testy.

Jestliže se objeví závažné poruchy funkce jater, musí se léčba přípravkem Spectrila okamžitě přerušit.

Jestliže se objeví alergické příznaky, musí se nitrožilní infuze přípravku Spectrila okamžitě ukončit. Mohou Vám být podány léky proti alergii a v případě potřeby léky ke stabilizaci krevního oběhu. Ve většině případů může léčba pokračovat přechodem na jiné léky obsahující jiné formy asparaginázy.

Při poruchách srážení krve může být nutné podání čerstvé plazmy nebo určitého typu bílkoviny (antitrombinu III), aby se snížilo riziko krvácení nebo tvorby krevních sraženin (trombózy).

Při zvýšených hodnotách krevního cukru může být nutná léčba nitrožilně podávanými tekutinami a/nebo inzulinem.

Při reverzibilním syndromu okcipitální leukoencefalopatie (který se projevuje bolestí hlavy, zmateností, záchvaty a ztrátou zraku) mohou být nutné léky na snížení krevního tlaku a v případě záchvatu antiepileptická léčba.

Další léčivé přípravky a přípravek Spectrila

Informujte svého lékaře o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat. Je to důležité, protože přípravek Spectrila může zhoršit nežádoucí účinky jiných léčivých přípravků svým účinkem na játra, která hrají důležitou roli ve vylučování léčivých přípravků z těla.

Kromě toho je zvláště důležité informovat lékaře, pokud používáte také kterýkoli z dále uvedených léčivých přípravků:

- Vinkristin (používaný k léčbě určitých typů nádorového onemocnění), protože současné použití vinkristinu a asparaginázy může zvýšit riziko některých nežádoucích účinků. Aby se tomu předešlo, podává se vinkristin obvykle 3 –24 hodin před asparaginázou.
- Glukokortikoidy (protizánětlivé léky, které tlumí imunitní systém), protože současné použití glukokortikoidů a asparaginázy může zvýšit tvorbu krevních sraženin (trombóza).
- Léky, které zmenšují schopnost krve srážet se, např. antikoagulancia (např. warfarin a heparin), dipyridamol, kyselina acetylsalicylová nebo léčivé přípravky k léčbě bolesti a zánětu, protože použití těchto léků s asparaginázou může zvýšit riziko krvácení.
- Léčivé přípravky, které se metabolizují v játrech, protože se může zvýšit riziko nežádoucích účinků.
- Asparagináza může ovlivnit účinnost methotrexátu nebo cytarabinu (používaných k léčbě určitých typů nádorového onemocnění):
 - pokud se asparagináza podá po těchto látkách, může být jejich účinek zvýšený,
 - pokud se asparagináza podá před těmito látkami, může být jejich účinek oslabený.
- Léčivé přípravky, které mohou mít negativní účinek na funkci jater, protože souběžná léčba asparaginázou může tyto negativní účinky zhoršit.
- Léky, které mohou potlačovat funkci kostní dřeně, protože souběžné použití asparaginázy může tyto účinky umocnit. Můžete být náchylnější k infekcím.
- Další protinádorové léčivé přípravky, protože mohou přispívat k uvolnění příliš velkého množství kyseliny močové, když jsou nádorové buňky ničeny působením asparaginázy.

Očkování

Souběžné očkování živými vakcínami může zvýšit riziko závažné infekce. Proto očkování živými vakcínami odložte na dobu alespoň 3 měsíce po ukončení léčby přípravkem Spectrila.

Těhotenství, kojení a fertilita

Údaje o podávání asparaginázy těhotným ženám nejsou k dispozici. Přípravek Spectrila lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu asparaginázou. Není známo,

zda je asparagináza přítomna v lidském mateřském mléce. Proto se přípravek Spectrila během kojení nesmí používat.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Jestliže jste sexuálně zralý(á), musíte v průběhu chemoterapie a ještě 3 měsíce po jejím ukončení používat antikoncepci nebo zachovat sexuální abstinenci. Protože nelze vyloučit nepřímou interakci mezi složkami perorální antikoncepce a asparaginázy, není perorální antikoncepce považována za dostatečně bezpečnou. Ženy ve fertilním věku mají používat jiné metody než perorální antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při používání tohoto léčivého přípravku neříďte dopravní prostředky, protože můžete pociťovat ospalost, únavu nebo zmatenost.

3. Jak se přípravek Spectrila používá

Přípravek Spectrila připravuje a podává zdravotnický personál. Váš lékař rozhodne, jaká dávka Vám bude podána. Dávka závisí na velikosti povrchu těla, která se vypočítá z výšky a tělesné hmotnosti.

Přípravek Spectrila se podává do žíly. Obvykle se podává s dalšími protinádorovými léky. Doba trvání léčby závisí na specifickém chemoterapeutickém protokolu, který se používá při léčbě Vašeho onemocnění.

Doporučená dávka přípravku Spectrila pro dospělé je 5 000 U na m² povrchu těla podávaných každý třetí den.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučená dávka přípravku pro děti a dospívající ve věku 1 – 18 let je, podobně jako u dospělých, 5 000 U na m² povrchu těla podávaných každý třetí den.

Doporučená dávka pro kojence ve věku 0 – 12 měsíců je následující:

- věk méně než 6 měsíců: 6 700 U/m²povrchu těla,
- věk 6 – 12 měsíců: 7 500 U/m²povrchu těla.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Spectrila, než mělo

Jestliže se domníváte, že Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Spectrila, sdělte to co nejdříve svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Není znám žádný případ předávkování asparaginázou, kdy by se u pacienta projevil jakékoli známky předávkování. Pokud je to nutné, bude Váš lékař léčit příznaky a poskytne Vám podpůrnou péči.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě informujte svého lékaře a přestaňte používat přípravek Spectrila, jestliže se u Vás objeví:

- zánět slinivky břišní, který způsobuje závažnou bolest břicha a zad,
- závažné abnormality funkce jater (prokázané laboratorními testy),

- alergické reakce zahrnující závažnou alergickou reakci (anafylaktický šok), zarudnutí, vyrážku, nízký krevní tlak, otok obličeje a krku, kopřivku, dušnost,
- poruchy srážení krve, např. krvácení, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) nebo tvorba krevních sraženin (trombóza),
- vysoká hladina krevního cukru (hyperglykemie).

Níže je uveden přehled všech dalších nežádoucích účinků seřazených podle četnosti výskytu:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocit na zvracení (nauzea), zvracení, bolest břicha nebo průjem
- nahromadění tekutiny (otok)
- pocit únavy
- abnormální laboratorní testy zahrnující změny hladiny bílkovin v krvi, změny v krevním tuku nebo v hodnotách jaterních enzymů nebo vysokou hladinu močoviny v krvi

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- mírné až středně závažné snížení počtu všech krvinek
- alergické reakce zahrnující pískání (zúžení průdušek, bronchospasmus) nebo ztížené dýchání
- nízká hladina krevního cukru (hypoglykemie)
- ztráta chuti k jídlu nebo úbytek tělesné hmotnosti
- deprese, halucinace nebo zmatenost
- nervozita (agitace) nebo spavost (somnia)
- změny v elektroencefalogramu (záznamu elektrické aktivity mozku)
- vysoké hladiny amylázy a lipázy v krvi
- bolest (bolest zad, bolest kloubů, bolest břicha)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- vysoké hladiny kyseliny močové v krvi (hyperurikemie)
- vysoké hladiny amoniaku v krvi (hyperamonemie)
- bolest hlavy

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- diabetická ketoacidóza (komplikace v důsledku nekontrolovaného krevního cukru)
- záchvaty, závažná porucha vědomí včetně kómatu a cévní mozkové příhody
- reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie (stav, který se projevuje bolestí hlavy, zmateností, záchvaty a ztrátou zraku)
- zánět slinných žláz (parotitida)
- cholestáza (zablokovaný odtok žluči z jater)
- žloutenka
- zničení jaterních buněk (nekróza hepatocytů)
- selhání jater, které může vést ke smrti

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob):

- snížená funkce štítné žlázy nebo příštítných tělísek
- mírný třes (tremor) prstů
- pseudocysty ve slinivce břišní (nahromadění tekutiny po akutním zánětu slinivky břišní)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- infekce
- ztučnění jater

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Spectrila uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok je stabilní po dobu 2 dnů, pokud se uchovává při teplotě 2 °C – 8 °C. Není-li léčivý přípravek použit okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání zaručující sterilitu přípravku zodpovědný uživatel připravující tento léčivý přípravek. Uchovávání by nemělo normálně přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Spectrila obsahuje

- Léčivou látkou je asparaginasum. Asparaginasum je produkováno technologií rekombinantní DNA v mikroorganismu nazývaném *Escherichia coli*. Jedna injekční lahvička obsahuje asparaginasum 10 000 jednotek. Po rekonstituci obsahuje jeden mililitr asparaginasum 2 500 jednotek.
- Přípravek také obsahuje sacharosu.

Jak přípravek Spectrila vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Spectrila je dodáván jako prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Prášek je bílý a dodává se v injekční lahvičce z čirého skla s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem.

Přípravek Spectrila je dostupný v baleních obsahujících 1 nebo 5 injekčních lahviček.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 03.2019.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dohledatelnost

Důrazně se doporučuje, aby při každém podání přípravku Spectrila pacientovi byly zřetelně zaznamenány název a číslo šarže přípravku, aby se udržela souvislost mezi pacientem a číslem šarže přípravku.

Přípravek Spectrila mohou používat pouze lékaři se zkušenostmi s těmito léčebnými protokoly.

Doporučená kontrolní vyšetření a bezpečnostní opatření

Před zahájením terapie se mají stanovit hladiny bilirubinu a jaterních transamináz a koagulační parametry (parciální tromboplastinový čas [PTT], protrombinový čas [PT], antitrombin, fibrinogen a D-dimer).

Po podání asparaginázy se doporučuje pečlivé sledování hladin bilirubinu, jaterních transamináz, glukózy v krvi/moči, koagulačních parametrů (PTT, PT, antitrombinu III [AT III], fibrinogenu a D-dimeru), amylázy, lipázy, triacylglycerolů a cholesterolu.

Akutní pankreatitida

Léčba asparaginázou se má ukončit, pokud se u pacientů začne rozvíjet akutní pankreatitida. Akutní pankreatitida se rozvinula u méně než 10 % pacientů. Ve vzácných případech se objevila hemoragická nebo nekrotizující pankreatitida. Byly hlášeny izolované případy s fatálními následky. Klinické příznaky zahrnují bolest břicha, nauzeu, zvracení a anorexii. Sérové hladiny amylázy a lipázy jsou obvykle zvýšené, přestože u některých pacientů mohou být normální následkem narušené syntézy proteinů. U pacientů se závažnou hypertriacylglycerolemii existuje zvýšené riziko rozvoje akutní pankreatitidy. Tito pacienti nemají být nadále léčeni žádným přípravkem obsahujícím asparaginázu.

Hepatotoxicita

Ve vzácných případech byly popsány závažné poruchy funkce jater, zahrnující cholestázu, ikterus, nekrózu jater a selhání jater s fatálními následky (viz body 4.8 a 4.5). Jaterní parametry se mají pečlivě sledovat před léčbou asparaginázou a v jejím průběhu.

Léčba asparaginázou má být přerušena, pokud se u pacienta rozvine závažná porucha funkce jater (bilirubin > 3násobek horního limitu normálu [*upper limit of normal*, ULN]; transaminázy > 10násobek ULN), závažná hypertriacylglycerolemie, hyperglykemie nebo porucha koagulace (např. trombóza žilních splavů, závažné krvácení).

Alergie a anafylaxe

Z důvodu rizika závažných anafylaktických reakcí se asparagináza nemá podávat jako bolusová intravenózní injekce. Jestliže se objeví alergické příznaky, je nutné podávání asparaginázy okamžitě ukončit a podat odpovídající léčbu, která může zahrnovat antihistaminika a kortikosteroidy.

Poruchy koagulace

Z důvodu inhibice syntézy proteinů (snížené syntézy faktorů II, V, VII, VIII a IX, proteinů C a S, antitrombinu III) způsobené asparaginázou se mohou objevit poruchy koagulace, které se mohou manifestovat jako trombóza, diseminovaná intravaskulární koagulace (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), nebo jako krvácení. Zdá se, že riziko trombózy je větší než riziko krvácení. Byly také popsány případy symptomatické trombózy spojené s použitím centrálního žilního katetru. Před léčbou asparaginázou a v jejím průběhu je důležité časté hodnocení koagulačních parametrů.

V případech, kdy je snížena hodnota AT III, se doporučuje konzultace se specializovaným lékařem.

pal (Czech) Spectrila 10,000 U powder for concentrate for solution for infusion

National version: 03/2019

Hyperglykemické stavy

Asparagináza může indukovat hyperglykémii jako následek snížené produkce inzulínu. Kromě toho může snížit sekreci inzulínu z β -buněk pankreatu a narušit fungování receptorů pro inzulín. Tento syndrom obvykle spontánně odezní. Ve vzácných případech však může vést k diabetické ketoacidóze. Souběžná léčba kortikosteroidy přispívá k tomuto účinku. Hladiny glukózy v séru a moči je třeba pravidelně sledovat a léčit podle klinických indikací.

Cytostatika

Při destrukci nádorových buněk indukované asparaginázou se může uvolnit velké množství kyseliny močové, což má za následek hyperurikémii. Současné podávání dalších cytostatik přispívá k tomuto účinku. Agresivní alkalizace moči a použití alopurinolu mohou zabránit vzniku urátové nefropatie.

Glukokortikoidy

Vyšší riziko trombózy v průběhu indukční terapie asparaginázou a prednisonem bylo pozorováno u dětí s genetickým protrombotickým rizikovým faktorem (mutacemi faktoru V G1691A, variací protrombinu G20210A, genotypem methylenetetrahydrofolátreduktázy [MTHFR] T677T, zvýšeným lipoproteinem A, hyperhomocysteinemií).

Antikoncepční přípravky

Během léčby asparaginázou a nejméně 3 měsíce po jejím ukončení musí být používána účinná antikoncepce. Protože nelze vyloučit nepřímou interakci mezi složkami perorální antikoncepce a asparaginázy, není perorální antikoncepce považována v takovýchto klinických situacích za dostatečně bezpečnou.

Pacienti s pozitivním filadelfským chromozomem

Účinnost a bezpečnost přípravku Spectrila nebyla u pacientů s pozitivním filadelfským chromozomem stanovena.

Aktivita asparaginázy

Za účelem vyloučení urychlené eliminace aktivity asparaginázy je možné provést stanovení hladiny aktivity asparaginázy v séru nebo v plazmě. Hladina se má měřit nejlépe tři dny po posledním podání asparaginázy, tj. obvykle přímo před podáním další dávky asparaginázy. Nízké hladiny aktivity asparaginázy jsou často doprovázeny přítomností protilátek proti asparagináze. V takových případech se má zvážit přechod na jiný přípravek obsahující asparaginázu. Před tím se doporučuje konzultace se specializovaným lékařem.

Hypoalbuminemie

Následkem narušené syntézy proteinů se u pacientů léčených asparaginázou velmi často snižuje hladina proteinů v séru (zejména albuminu). Jelikož je sérový protein důležitý pro vazbu a transport některých léčivých látek, má se hladina sérového proteinu pravidelně sledovat.

Hyperamonemie

U všech pacientů s neurologickými příznaky neznámého původu nebo se závažným a dlouhodobým zvracením se má stanovit hladina amoniaku v plazmě. V případě hyperamonemie se závažnými klinickými příznaky mají být zahájena léčebná a farmakologická opatření, která rychle sníží hladinu amoniaku v plazmě (např. omezení příjmu bílkovin a hemodialýza), zvrátí katabolické stavy a zvýší vylučování odpadního dusíku, a také se doporučuje konzultace se specializovaným lékařem.

Reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie

Reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS) se může vzácně objevit v průběhu léčby jakoukoli asparaginázou. Tento syndrom je při vyšetření magnetickou rezonancí (*magnetic resonance imaging*, MRI) charakterizován reverzibilními (od několika dnů do měsíců) lézemi/edémem, především v zadní oblasti mozku. Příznaky RPLS v podstatě zahrnují zvýšený krevní tlak, záchvaty, bolesti hlavy, změny duševního stavu a akutní poruchu zraku (především kortikální slepotu nebo homonymní hemianopsii). Není jasné, zda je RPLS vyvolán asparaginázou, souběžnou léčbou nebo základními onemocněními.

pal (Czech) Spectrila 10,000 U powder for concentrate for solution for infusion

National version: 03/2019

RPLS se léčí symptomaticky, včetně opatření k léčbě jakýchkoli záchvatů. Může být nutné snížení dávky souběžně podávaných imunosupresiv nebo úplné ukončení léčby těmito léčivými přípravky. Doporučuje se konzultace se specializovaným lékařem.

Zacházení

Při rozpouštění prášku se pomocí injekční stříkačky **opatrně vstříkne** 3,7 ml vody pro injekci **na vnitřní stěnu injekční lahvičky** (nevstříkujte přímo na prášek nebo do prášku). Rozpuštění obsahu se dosáhne pomalým otáčením (vyvarujte se třepání a následnému vzniku pěny). Roztok připravený k použití může slabě opalizovat.

Vypočítané množství asparaginázy se dále naředí v 50 až 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Způsob podání

Pouze k intravenóznímu podání. Denní množství asparaginázy potřebné pro pacienta je možné naředit v konečném objemu 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného na injekci o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Délka podávání

Naředěný roztok asparaginázy se má podávat infuzí trvající 0,5 až 2 hodiny. Asparagináza se nesmí podávat formou bolusu.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.