

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enrylaze 10 mg / 0,5 ml injekční/infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml roztoku s 10 mg rekombinantní krisantaspázy\*.

Aminokyselinová sekvence je totožná jako u nativní asparaginázy z *Erwinia chrysanthemi* (také označované jako krisantaspáza).

*In vitro* test aktivity prokázal, že 1 mg rekombinantní krisantaspázy odpovídá 1 000 U nativní krisantaspázy, což je v souladu s porovnáními *in vivo* z klinických hodnocení. Bylo prokázáno, že expozice aktivity asparaginázy v séru (SAA) ( $C_{max}$ , koncentrace po 48 h a 72 h a AUC) pro 25 mg/m<sup>2</sup> rekombinantní krisantaspázy je srovnatelná s 25 000 U/m<sup>2</sup> nativní krisantaspázy, pokud je přípravek podáván intravenózně či intramuskulárně zdravým subjektům.

\* rekombinantní asparagináza z *Erwinia chrysanthemi* produkovaná v *Pseudomonas fluorescens* technologií rekombinantní DNA

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok s pH 7,0 ± 0,5 a osmolalitou 290–350 mosmol/kg

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Enrylaze je indikován jako součást režimu chemoterapie s více agens k léčbě akutní lymfoblastické leukemie (ALL) a lymfoblastického lymfomu (LBL) u dospělých a pediatrických pacientů (od 1 měsíce), u kterých došlo k rozvoji hypersenzitivity na asparaginázu odvozenou z *E. coli* nebo k její tiché deaktivaci.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Enrylaze musí předepisovat a podávat lékaři a zdravotnický personál se zkušenostmi s používáním cytostatik. Během podávání přípravku Enrylaze musí být k dispozici příslušné vybavení k resuscitaci a další prostředky nezbytné k léčbě anafylaxe.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Enrylaze je:

- Každých 48 hodin
  - 25 mg/m<sup>2</sup> intramuskulárně nebo intravenózně,
- nebo
- Pondělí/středa/pátek

- 25 mg/m<sup>2</sup> intramuskulárně v pondělí a ve středu a 50 mg/m<sup>2</sup> intramuskulárně v pátek, nebo
- 25 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m<sup>2</sup> intramuskulárně v pátek, nebo
- 25 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v pátek.

#### *Doporučená premedikace*

Při intravenózním podávání přípravku Enrylaze se musí zvážit premedikace pacientů paracetamolem, blokátorem receptoru H1 a blokátorem receptoru H2 30–60 minut před podáním, aby se snížilo riziko a závažnost reakce spojené s infuzí / hypersenzitivní reakce.

#### *Doporučený monitoring*

Aktivita asparaginázy se mezi jednotlivci liší, a proto se musí sledovat minimální SAA. Při podávání každých 48 hodin musí být 48 hodin po podání dávky provedeno měření minimální aktivity asparaginázy. Při schématu dávkování v pondělí/středu/pátek se minimální SAA musí změřit 72 hodin po páteční dávce a před podáním následující pondělní dávky. Dávkovací schéma nebo způsob podání lze potom individuálně upravit (viz bod 4.4).

Terapii lze dále upravit podle místních protokolů léčby.

Dávka přípravku Enrylaze se podává v mg/m<sup>2</sup>, nikoli v jednotkách/m<sup>2</sup>, které se používají u dalších přípravků obsahujících asparaginázu. Přípravek Enrylaze není zaměnitelný s dalšími přípravky obsahujícími krisantaspázu za účelem dokončení cyklu léčby.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce jater*

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů, u nichž dojde během léčby k rozvoji celkového bilirubu na ≤ 3násobek horní hranice normy (ULN).

Podávání přípravku Enrylaze musí být přerušeno, pokud je během léčby celkový bilirubin > 3násobek až ≤ 10násobek ULN. Po úpravě hodnoty bilirubinu lze s léčbou pokračovat. V případě závažného výskytu (celkový bilirubin > 10násobek ULN), musí být léčba ukončena a u těchto pacientů nesmí být znovu zahájena (viz bod 4.4).

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s preexistující lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1- až 3násobek ULN nebo AST větší než ULN). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by umožnily navrhnout doporučení k dávce.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by umožnily navrhnout doporučení k dávce.

##### *Pediatrická populace*

U pediatrických pacientů není zapotřebí žádná úprava dávky.

Bezpečnost a účinnost u dětí mladších než 1 měsíc nebyly dosud stanoveny.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není zapotřebí žádná úprava dávky.

#### Způsob podání

Přípravek Enrylaze je určen k intramuskulárnímu a/nebo intravenóznímu podání.

Při intramuskulárním podání je mezní objem přípravku Enrylaze podaný na jedno místo injekce 2 ml pro pacienty s plochou povrchu těla (BSA) > 0,5 m<sup>2</sup>, pro pacienty s BSA < 0,5 m<sup>2</sup> je mezní objem 1 ml. Je-li podávaný objem větší než zmíněné mezní hodnoty, je třeba přípravek aplikovat do více míst.

Při intravenózní infuzi se doporučuje podat dávku v průběhu 2 hodin.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho intravenózním podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

- závažná hypersenzitivní reakce na léčivou látku v anamnéze
- hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- závažná pankreatitida,
- závažná pankreatitida během předchozí terapie asparaginázou v anamnéze,
- závažná trombóza během předchozí terapie asparaginázou,
- závažná hemoragie během předchozí terapie asparaginázou.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Klinický monitoring

##### *Aktivita asparaginázy*

SAA se mezi pacienty značně liší, pokud je léčba podávána intravenózně. Optimální hladina SAA je  $\geq 0,1$  U/ml; pokud není této hodnoty dosaženo, je třeba schéma dávkování individuálně upravit. Při podávání přípravku Enrylaze intravenózně podle schématu pondělí/středa/pátek, se musí hladiny minimální SAA změřit 72 hodin po páteční dávce a před následujícím pondělním podáním. Není-li dosaženo hodnot SAA  $\geq 0,1$  U/ml, je třeba zvážit intramuskulární podávání přípravku Enrylaze nebo přechod na 48hodinový dávkovací interval (intravenózní nebo intramuskulární). Pokud jsou hladiny SAA sledovány v 48hodinových intervalech intravenózního podávání přípravku Enrylaze a není dosaženo hladin SAA  $\geq 0,1$  U/ml, je třeba zvážit intramuskulární podávání (viz bod 4.2).

#### Hypersenzitivní reakce

Během klinických hodnocení se u pacientů po podání přípravku Enrylaze objevily hypersenzitivní reakce stupně 3 a 4 (viz body 4.3 a 4.8). Hypersenzitivní reakce se mohou objevit častěji, pokud je léčba podávána intravenózně, v porovnání s intramuskulárním podáním.

Kvůli riziku závažných alergických reakcí se musí přípravek Enrylaze podávat v prostředí s vybavením k resuscitaci a dalšími prostředky nezbytnými k léčbě anafylaxe. U pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi se musí podávání přípravku Enrylaze ukončit (viz bod 4.3).

#### Pankreatitida

V klinických hodnoceních byla u pacientů léčených přípravkem Enrylaze hlášena pankreatitida (viz bod 4.8).

U pacientů s příznaky kompatibilními s pankreatitidou se musí provést vyšetření nutná ke stanovení diagnózy.

Podávání přípravku Enrylaze se u pacientů, u kterých se vyvinula nekrotizující nebo hemoragická pankreatitida, musí ukončit.

V případě zvýšení hodnot lipázy nebo amylázy na > 2násobek ULN nebo symptomatické pankreatitidy se musí podávání přípravku Enrylaze přerušit, dokud pacient nedosáhne ULN a příznaky neodezní. Po vyléčení pankreatitidy lze léčbu přípravkem Enrylaze obnovit.

### Intolerance glukózy

Během klinických hodnocení byly u pacientů, kteří dostávali přípravek Enrylaze, hlášeny případy intolerance glukózy (viz bod 4.8). U pacientů se musí na začátku léčby a pravidelně během léčby sledovat hladiny glukózy. V případě potřeby se musí u pacientů s hyperglykemií podat terapie inzulinem.

### Koagulopatie

Při terapii asparaginázou byly hlášeny trombotické a krvácivé příhody, včetně trombózy sinus sagittalis a plicní embolie. Léčba přípravkem Enrylaze se musí v případě trombotické nebo hemoragické příhody přerušit, dokud příznaky neodezní. Po odeznění lze léčbu přípravkem Enrylaze obnovit.

### Hepatotoxicita

Terapie, která zahrnuje přípravek Enrylaze, může způsobit hepatotoxicitu, jak bylo pozorováno v klinických hodnoceních (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky hepatotoxicity. Před léčbou a během léčby přípravkem Enrylaze se musí sledovat hladiny bilirubinu a aminotransferáz dle klinických požadavků. V případě závažné jaterní toxicity se musí ukončit léčba přípravkem Enrylaze a poskytnout podpůrná péče.

### Neurotoxická

Během léčby jakoukoli asparaginázou se může objevit toxicita postihující centrální nervový systém (CNS), včetně encefalopatie, epileptických záchvatů a deprese CNS a také syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES).

Během léčby jakoukoli asparaginázou se vzácně může objevit PRES. Tento syndrom je na magnetické rezonanci (MRI) charakterizován reverzibilními (od několika dnů do měsíců) lézemi/edémem, zejména v zadní oblasti mozku. Základní příznaky PRES zahrnují zvýšený krevní tlak, epileptické záchvaty, bolest hlavy, změny duševního stavu a akutní postižení zraku (zejména kortikální slepota nebo homonymní hemianopsie).

Není jasné, zda je PRES způsobena asparaginázou, souběžnou léčbou nebo základním onemocněním. PRES se léčí symptomaticky a léčba zahrnuje opatření ke zvládnutí jakýchkoli epileptických záchvatů. Může být nezbytné ukončení podávání nebo snížení dávky souběžně podávaných imunosupresivních léčivých přípravků. Je třeba vyhledat rady specialisty.

### Antikoncepce

Během léčby a 3 měsíce po podání poslední dávky přípravku Enrylaze se musí používat antikoncepce. Před zahájením terapie přípravkem Enrylaze musí žena také podstoupit těhotenský test. Protože nelze vyloučit nepřímou interakci mezi perorální antikoncepcí a přípravkem Enrylaze, musí pacientky ve fertilním věku během léčby používat účinné nehormonální metody antikoncepce (viz bod 4.6).

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

### Obecné

Při podávání asparaginázy je třeba vzít v úvahu možnost interakcí s léčivými přípravky, jejichž farmakokinetika nebo farmakodynamika jsou ovlivňovány změnami funkce jater nebo hladin bílkovin v plazmě vyvolanými asparaginázou. Asparagináza může zvýšit toxicitu ostatních léčivých přípravků prostřednictvím svého vlivu na funkci jater.

### Vinkristin

Podávání asparaginázy souběžně s vinkristinem nebo bezprostředně před ním může být spojeno se zvýšenou toxicitou vinkristinu. Asparagináza inhibuje jaterní clearance vinkristinu.

### Methotrexát, cytarabin

Neklinické údaje naznačují, že předchozí nebo souběžné podávání asparaginázy zmenšuje účinek methotrexátu a cytarabinu. Podání asparaginázy po methotrexátu nebo cytarabinu vede k synergickému účinku. Klinický účinek podávání asparaginázy na účinnost methotrexátu a cytarabinu závislého na pořadí však není známý.

### Glukokortikoidy

Podávání asparaginázy s glukokortikoidy (např. prednison) nebo bezprostředně před nimi může změnit koagulační parametry, např. snížit hladiny fibrinogenu a antitrombinu III.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Muži a ženy musí během chemoterapie obsahující přípravek Enrylaze používat účinnou antikoncepci. Protože časové období po léčbě asparaginázou, kdy je bezpečné otěhotnět nebo stát se otcem, není známo, muži a ženy musí používat účinnou antikoncepci alespoň 3 měsíce po ukončení této léčby. Protože nelze vyloučit nepřímou interakci mezi perorální antikoncepcí a přípravkem Enrylaze, musí pacientky ve fertilním věku během léčby používat účinné nehormonální metody antikoncepce (viz bod 4.4).

### Těhotenství

Údaje o podávání rekombinantní krisantaspázy těhotným ženám nejsou k dispozici. Podle studií s asparaginázou z *Erwinia chrysanthemi* u březích zvířat může rekombinantní krisantaspáza způsobit poškození embrya a plodu, je-li podávána těhotným ženám (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku musí před zahájením podávání přípravku Enrylaze podstoupit těhotenský test. Přípravek Enrylaze lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu a ospravedlňuje možné riziko pro plod. Pokud se léčivý přípravek během těhotenství používá nebo pokud pacientka během podávání přípravku Enrylaze otěhotní, musí být žena informována o možném nebezpečí pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se rekombinantní krisantaspáza vylučuje do lidského mateřského mléka. Kvůli možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí mají být matky poučeny, aby během terapie přípravkem Enrylaze a po dobu dvou týdnů po poslední dávce nekojily.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku rekombinantní krisantaspázy na fertilitu. Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů s krisantaspázou z *Erwinia chrysanthemi* nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu samic ani samců (hranice expozice u člověka < 1) (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Enrylaze má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento vliv vychází z nežádoucích účinků, které se během léčby mohou objevit (viz bod 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Závažné nežádoucí účinky se objevily u 59 % pacientů, kteří dostali přípravek Enrylaze v klinickém hodnocení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly febrilní neutropenie (29 %), pyrexie (10 %), zvracení (8 %), sepse (7 %), hypersenzitivita na léčivý přípravek (6 %), nauzea (6 %) a pankreatitida (5 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byla anémie (52 %), zvracení (49 %), trombocytopenie (42 %), neutropenie (41 %), nauzea (38 %), febrilní neutropenie (32 %), únava (32 %), pyrexie (32 %), snížená chuť k jídlu (29 %), zvýšení aminotransferáz (29 %), bolest břicha (27 %), snížení počtu leukocytů (27 %), bolest hlavy (25 %), průjem (22 %) a snížení počtu lymfocytů (20 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinickém hodnocení jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů a frekvence. Uvedené frekvence pochází od pacientů (n = 228), kteří dostali 6 dávek přípravku Enrylaze společně s režimem chemoterapie s více agens. Je známo, že s režimy chemoterapie s více agens jsou spojeny určité nežádoucí účinky uvedené níže, např. nežádoucí účinky vyplývající ze suprese kostní dřeně a infekce, podíl přípravku Enrylaze není jasný. V jednotlivých případech nežádoucích účinků k nim mohly přispět ostatní léčivé přípravky daného režimu.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky u pacientů, kteří dostávali přípravek Enrylaze s chemoterapií s více agens (studie JZP458-201)**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Časté	Sepse
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi časté	Anémie, trombocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Velmi časté	Léková hypersenzitivita
	Časté	Anafylaktická reakce, hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypoalbuminemie
	Časté	Hypertriglyceridemie, hypoglykemie, hyperamonemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Velmi časté	Úzkost
	Časté	Podrážděnost
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Trombóza sinus sagittalis superior
<b>Cévní poruchy</b>	Časté	Hypotenze
	Méně časté	Trombóza vena jugularis, hluboká žilní trombóza
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Časté	Plicní embolie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Zvracení, nauzea, bolest břicha, průjem
	Časté	Pankreatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Časté	Makulopapulózní vyrážka, pruritus, vyrážka, kopřivka, erytematózní vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Bolest v končetině
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava, pyrexie
	Časté	Bolest v místě injekce, reakce v místě injekce

<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Zvýšení aminotransferáz, snížení počtu leukocytů, snížení počtu lymfocytů, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení bilirubinu v krvi
	Časté	Zvýšení kreatininu v krvi, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, snížení fibrinogenu v krvi, snížení antitrombinu III
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Velmi časté	Kontuze
	Časté	Reakce spojená s infuzí

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hypersenzitivita*

V klinickém hodnocení s přípravkem Enrylaze byly hlášenými nežádoucími účinky hypersenzitivní reakce. Incidence hypersenzitivity na léčivý přípravek byla 11 % a u 8 % pacientů byla závažná. Incidence anafylaktické reakce byla 2 % a u všech pacientů byla závažná. Celkově byly hypersenzitivní reakce pozorovány častěji u pacientů, kteří dostávali přípravek Enrylaze intravenózně. Frekvence hypersenzitivních reakcí, které vedly k ukončení léčby, byla 10 % (viz bod 4.4).

##### *Pankreatitida*

V klinickém hodnocení přípravku Enrylaze byly hlášeny případy pankreatitidy včetně život ohrožujících případů. Incidence pankreatitidy byla 7 %, incidence závažných příhod pankreatitidy byla 5 %, incidence život ohrožující pankreatitidy byla 1 %. U jednoho pacienta se rozvinula pseudocysta pankreatu po akutní pankreatidě, která byla vyléčena bez následků. Frekvence pankreatitidy ve studii JZP458-201, která vedla k ukončení léčby, byla 5 % (viz bod 4.4).

#### Dospělí a další zvláštní populace

Ačkoli bezpečnostní profil dospělých ve věku od 25 let nebyl hodnocen, některé nežádoucí účinky, např. hepatotoxicita, trombóza a pankreatitida, byly hlášeny častěji u dospělých s akutní lymfoblastickou leukémií, kteří dostávali jiné asparaginázy, než u pediatrických pacientů.

#### Imunogenita

Bylo hlášeno, že mezi krisantaspázou a další asparaginázou odvozenou z *E. coli* neexistuje žádná či existuje pouze malá zkřížená reaktivita.

Jako u všech terapeutických bílkovin i zde existuje možnost imunogenity. Testy imunogenity jsou vysoce závislé na citlivosti a specifčnosti testu a mohou být ovlivněny několika faktory, např. metodou testu, manipulací se vzorkem, dobou odběru vzorku, souběžnou léčbou a základním onemocněním. Z těchto důvodů může být porovnávání výskytu protilátek proti přípravku Enrylaze s výskytem protilátek proti ostatním přípravkům zavádějící.

Analýza pacientů, kteří dostávali přípravek Enrylaze buď intramuskulární injekcí (n = 167), nebo intravenózní infuzí (n = 61), prokázala, že 116 ze 228 (51 %) pacientů mělo potvrzené pozitivní protilátky proti přípravku (ADA) Enrylaze, 8 (7 %) z nich bylo ADA pozitivních před 1. podání dávky.

Celkem u 23 (20 %) pacientů, kteří měli ADA, se objevily hypersenzitivní reakce, z nichž 6 (5 %) pacientů mělo neutralizační protilátky. Z pacientů ADA negativních se u 7/112 (6 %) objevila hypersenzitivní reakce.

V průběhu léčby se alespoň jednou stalo 73 (63 %) pacientů ADA negativních.

##### *Intravenózní infuze*

- Celkem 34 (56 %) pacientů bylo shledáno ADA pozitivních.
- 1 pacient byl ADA pozitivní před 1. podáním dávky.
- U 33 pacientů se po podání přípravku Enrylaze proti němu rozvinuly ADA. 18 z těchto pacientů se následně stalo ADA negativními alespoň jednou během studie.



- U 12 (35 %) z těchto pacientů se během studie objevily hypersenzitivní reakce a 2 z těchto pacientů měli neutralizační protilátky. Z pacientů ADA negativních se u 4/27 (15 %) objevila hypersenzitivní reakce.

#### Intramuskulární injekce

- Celkem 82 (49 %) pacientů bylo shledáno ADA pozitivních.
- 7 pacientů bylo ADA pozitivních před 1. podáním dávky.
- U 75 pacientů se po podání přípravku Enrylaze proti němu rozvinuly ADA. 55 z těchto pacientů se následně stalo ADA negativními alespoň jednou během studie.
- U 11 (13 %) pacientů se během studie objevily hypersenzitivní reakce a 4 z těchto pacientů měli neutralizační protilátky. Z pacientů ADA negativních se u 7/85 (8 %) objevila hypersenzitivní reakce.

Nezdá se, že by přítomnost ADA byla spojena s výskytem hypersenzitivních reakcí. Hladiny SAA nebyly u ADA pozitivních pacientů ovlivněny, protože ve všech dostupných 48- a 72hodinových časových bodech v průběhu cyklu 1 byly zachovány hladiny SAA  $\geq 0,1$  U/ml. V populační farmakokinetické analýze nebyl pozorován žádný vliv na farmakokinetiku přípravku Enrylaze a stav ADA nebyl shledán významným faktorem.

#### Pediatrická populace

Většina pacientů ve studii JZP458-201 byly děti < 18 let: 197/228 (86 %), a proto není možné porovnat frekvenci závažnosti nežádoucích účinků přípravku oproti ostatním věkovým skupinám.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

U přípravku Enrylaze nebyl hlášen žádný případ předávkování s klinickými příznaky a neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba je symptomatická a podpůrná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX02.

#### Mechanismus účinku

Asparagináza je enzym, který katalyzuje přeměnu aminokyseliny asparaginu na kyselinu asparagovou a amoniak. Farmakologický účinek přípravku Enrylaze je založen na zabíjení leukemických buněk v důsledku deplece plazmatického asparaginu. Leukemické buňky s nízkou expresí asparagin-syntetázy mají sníženou schopnost syntetizovat asparagin, a proto je jejich přežití závislé na exogenním zdroji asparaginu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Enrylaze byly stanoveny v klinických hodnoceních, otevřeném multikohortovém multicentrickém hodnocení chemoterapie s více agens se dvěma částmi, kde bylo léčeno 228 dospělých a pediatrických pacientů s ALL nebo LBL, u kterých došlo k rozvoji hypersenzitivity na dlouhodobě působící asparaginázy odvozené z *E. coli*. Průměrný věk pacientů byl 10 let (rozsah 1 až 25 let).

Předchozí léčby dlouhodobě působící asparaginázou odvozenou z *E. coli* zahrnovaly pegaspargázu u všech pacientů kromě jednoho, který dostal jiný typ asparaginázy odvozené z *E. coli*. Ve studii

JZP458-201 se u 190 (83 %) pacientů objevila hypersenzitivita (stupně  $\geq 3$ ) na dlouhodobě působící asparaginázu odvozenou z *E. coli*, u 15 (7 %) pacientů se objevila tichá deaktivace a u 23 (10 %) pacientů se objevila alergická reakce s deaktivací. Počet podaných cyklů léčby přípravku Enrylaze se pohyboval v rozsahu od 1 do 15.

Pacienti dostali 6 dávek přípravku Enrylaze buď intramuskulárně v dávce 25 mg/m<sup>2</sup> nebo 37,5 mg/m<sup>2</sup> třikrát týdně (pondělí/středa/pátek), nebo 25 mg/m<sup>2</sup> v pondělí a ve středu a poté 50 mg/m<sup>2</sup> v pátek intravenózní infuzí nebo intramuskulární injekcí jako náhradu za každou dávku asparaginázy odvozené z *E. coli*, která zbyla v plánu léčby pacienta.

Stanovení účinnosti bylo založeno na důkazu dosažení a zachování minimálních hladin aktivity asparaginázy v séru (NSAA)  $\geq 0,1$  U/ml. Prokázalo se, že minimální aktivita asparaginázy v séru  $\geq 0,1$  U/ml je spojena s deplecí asparaginu, která predikuje klinickou účinnost (viz bod 5.2).

Pozorované hladiny NSAA během klinických hodnocení pro daná dávkovací schémata jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2: Pozorované hladiny NSAA  $\geq 0,1$  U/ml během klinických hodnocení**

Časový bod	Intramuskulárně 25 (PS) / 50 (P) mg/m <sup>2</sup>	Intravenózně 25 (PS) / 50 (P) mg/m <sup>2</sup>
Posledních 48 hodin	95,9 % [90,4 %, 100,0 %]	89,8 % [82,1 %, 97,5 %]
Posledních 72 hodin	89,8 % [81,3 %, 98,3 %]	40,0 % [26,4 %, 53,6 %]

PS = pondělí, středa

PSP = pondělí, středa, pátek

Další doporučená dávkovací schémata jsou založena na interpolaci z farmakokinetiky (PK) a výskytu odpovědi pozorovaných při velmi podobných zkoumaných režimech.

#### Pediatrická populace

Neočekává se žádný klinicky významný rozdíl v pravděpodobnosti dosažení terapeutických hladin NSAA  $\geq 0,1$  U/ml na základě věku (1 měsíc až 39 let) po navrhovaných dávkovacích režimech založených na ploše povrchu těla (BSA).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

PK přípravku Enrylaze byla stanovena na základě SAA. Pacienti dostali 6 dávek přípravku Enrylaze v různých dávkách intramuskulárně v pondělí, ve středu a v pátek nebo 25 mg/m<sup>2</sup> podaných intramuskulárně nebo intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m<sup>2</sup> v pátek jako náhradu za každou dávku dlouhodobě působící asparaginázy odvozené z *E. coli*, která zbyla v původním plánu léčby. Maximální SAA rekombinantní krisantaspázy ( $C_{max}$ ) a plocha pod SAA časovou křivkou (AUC) se zvyšuje přibližně úměrně v rozsahu dávkování od 12,5 do 50 mg/m<sup>2</sup>. Hladiny minimální SAA v době 48 hodin ( $C_{through,48}$ ) nebo 72 hodin ( $C_{through,72}$ ) po poslední dávce pro rekombinantní krisantaspázu jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3: Farmakokinetické parametry přípravku Enrylaze na základě SAA**

Parametr PK <sup>a</sup>	Průměr (95% CI) po poslední dávce			
	25/25/50 mg/m <sup>2</sup> pondělí, středa, pátek		25/25/50 mg/m <sup>2</sup> pondělí, středa, pátek	
	Intramuskulárně		Intravenózně	
C <sub>through,48</sub> (U/ml)	n = 49	0,66 (0,54–0,77)	n = 59	0,25 (0,20–0,29)
C <sub>through,72</sub> (U/ml)	n = 49	0,47 (0,35–0,59)	n = 50	0,10 (0,07–0,13)

<sup>a</sup>: C<sub>through,48</sub>: Hladiny minimální SAA v době 48 hodin po poslední dávce 25 mg/m<sup>2</sup> v rámci cyklu 1; C<sub>through,72</sub>: Hladiny minimální SAA v době 72 hodin po poslední dávce 50 mg/m<sup>2</sup> v rámci cyklu 1.

#### Absorpce

Střední hodnota T<sub>max</sub> rekombinantní krisantaspázy je 16 hodin po intramuskulárním podání. Střední absolutní biologická dostupnost pro intramuskulární podání je 38 %.

#### Distribuce

Po intravenózním podání je geometrický průměr (%CV) distribučního objemu rekombinantní krisantaspázy 1,75 l/m<sup>2</sup> (14 %).

#### Biotransformace

Očekává se, že rekombinantní krisantaspáza bude metabolizována na malé peptidy katabolickými cestami.

#### Eliminace

Po intravenózním podání je geometrický průměr (%CV) clearance rekombinantní krisantaspázy 0,14 l/hodinu/m<sup>2</sup> (20 %).

Geometrický průměr (%CV) poločasu je 8,6 hodiny (13 %) po intravenózním podání a 18,8 hodiny (11 %) po intramuskulárním podání.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin a jater*

Nebyla provedena žádná specializovaná studie hodnotící poruchu funkce ledvin a jater při podávání přípravku Enrylaze.

Úprava dávky se během léčby nevyžaduje u pacientů s celkovými bilirubinem ≤ 3násobek horní hranice normy. U pacientů s celkovým bilirubinem > 3násobek až ≤ 10násobek ULN existují omezené údaje týkající se přípravku Enrylaze.

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s preexistující lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1- až 3násobek ULN nebo AST > ULN). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by umožnily navrhnout doporučení k dávce. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by umožnily navrhnout doporučení k dávce.

##### *Věk, tělesná hmotnost, plocha povrchu těla a pohlaví*

Ve farmakokinetice přípravku Enrylaze nebyly žádné klinicky významné rozdíly s ohledem na tělesnou hmotnost (9 až 131 kg) nebo pohlaví (n = 138 muži; n = 88 ženy) po úpravě dávky podle plochy povrchu těla (BSA).

Distribuční objem a clearance rekombinantní krisantaspázy se zvyšuje se zvyšující se BSA (0,44 až 2,53 m<sup>2</sup>).

Věk ovlivňuje konstantu rychlosti absorpce, přičemž mladší subjekty mají vyšší hodnotu konstanty rychlosti absorpce, která vede k časnější  $T_{max}$ .

#### *Rasa*

Černoši nebo Afroameričané (n = 24) měli o 25 % nižší clearance, což může zvyšovat expozici SAA v porovnání s populačním průměrem (n = 226). U afroamerické populace není zapotřebí žádná úprava dávky. Mezi pacienty hispánského (n = 73) a nehispanického (n = 139) původu neexistovaly žádné klinicky významné rozdíly v clearance.

#### *Neutralizační protilátky*

Stejně jako u ostatních přípravků obsahujících asparaginázu byl při opakovaném podávání identifikován rozvoj specifických neutralizačních protilátek.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studii byla rekombinantní krisantaspáza podávána intravenózně skupinám potkanů po dobu až 14 po sobě následujících dnů. Nežádoucí účinky u zvířat, kterým zatím nebyla rekombinantní krisantaspáza podávána, a které byly typické pro asparaginázy, byly zaznamenány při expozicích přesahujících 3,6násobek maximální expozice u člověka.

Studie kancerogenity, mutagenity a reprodukční toxicity nebyly s přípravkem Enrylaze provedeny.

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků způsobovala asparagináza z *Erwinia chrysanthemi* mateřskou toxicitu, zvýšené resorpce, postimplantační ztrátu, embryofetální toxicitu a/nebo celkové abnormality při expozicích nižších než klinicky pozorovaných (hranice expozice < 1).

Ve studiích fertility a pre- a postnatálního vývoje u potkanů s asparaginázou z *Erwinia chrysanthemi* se neobjevily žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo vývoj, ale expozice byly nižší než klinicky pozorované expozice (hranice expozice < 1).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát trehalózy  
Chlorid sodný  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. To zahrnuje i infuze jiných léčivých přípravků pomocí stejné infuzní linky, kterou je podáván přípravek Enrylaze.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky

#### Údaje o stabilitě po otevření před použitím

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky

uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele.

#### *Intramuskulární přípravek*

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím pro intramuskulární přípravky v polypropylenové stříkačce byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nebo 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

#### *Intravenózní přípravek*

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím pro intravenózní přípravky byla prokázána na dobu 12 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nebo 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C). Doba uchovávání se počítá od natažení požadovaného objemu z neotevřených injekčních lahviček. Doba uchovávání v intravenózním vaku s polyethylenovou vnitřní vrstvou zahrnuje 2hodinovou dobu podání (viz bod 6.6).

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) ve svislé poloze.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

2ml injekční lahvička z čirého borosilikátového skla třídy I uzavřená halobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem a fialovým plastovým víčkem.

Velikost balení: 3 injekční lahvičky

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

#### Opatření

Kompatibilita byla prokázána u následujících materiálů. Žádné další materiály nebyly hodnoceny.

- Stříkačky vyrobené z polypropylenu
- Intravenózní infuzní soupravy vyrobené z PVC, polyolefinu, polyamidu a ethylenvinylacetátu

#### Pokyny k přípravě

- Určete dávkování a počet injekčních lahviček přípravku Enrylaze na základě BSA konkrétního pacienta, jak je uvedeno v bodě 4.2. K dosažení plné dávky může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička.
- Vyjměte příslušný počet injekčních lahviček přípravku Enrylaze z chladničky.
  - Injekčními lahvičkami netřepejte.
  - Každou injekční lahvičku je třeba zkontrolovat, zda neobsahuje částice. Jsou-li vidět částice a/nebo tekutina v injekční lahvičce není čirá, nesmí se injekční lahvička použít.
- Odeberte požadovaný objem přípravku Enrylaze do stříkačky.

#### *Následné kroky k přípravě intravenózní infuze*

- Připravená dávka přípravku Enrylaze ve stříkačce musí být dále naředěna v infuzním vaku, který obsahuje 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Připravená dávka intravenózní infuze musí být čirá kapalina bez viditelných částic.
  - Jsou-li v připravené dávce intravenózní infuze vidět částice, nesmí se roztok použít.
  - Uvedený počátek uchovávání se počítá od natažení požadovaného objemu z injekční lahvičky (viz bod 6.3).
  - 12 nebo 24hodinová doba uchovávání zahrnuje doporučenou 2hodinovou dobu infuze.

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

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5th Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin 4  
D04 E5W7  
Irsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1747/001

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

AGC Biologics, Inc. (oficiální název CMC Biologics, Inc.)  
Vandtaarnsvej 83B Soeborg  
Copenhagen DK-2860  
Dánsko

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5th Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin 4  
D04 E5W7  
Irsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enrylaze 10 mg / 0,5 ml injekční/infuzní roztok  
rekombinantní krisantaspáza

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml roztoku s 10 mg rekombinantní krisantaspázy.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát trehalózy, chlorid sodný, hydroxid sodný (k úpravě pH), hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80 a voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok

3 injekční lahvičky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní nebo intramuskulární podání.  
Netřepejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte ve svislé poloze.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin 4

D04 E5W7

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/23/1747/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Enrylaze 10 mg / 0,5 ml injekce/infuze  
rekombinantní krisantaspáza  
i.v. nebo i.m. **i.v./i.m.**

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Enrylaze 10 mg / 0,5 ml injekční/infuzní roztok** rekombinantní krisantaspáza

▼ 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.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám začne být tento přípravek podáván, 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 lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. 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 Enrylaze a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Enrylaze podán
3. Jak se přípravek Enrylaze podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Enrylaze uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Enrylaze a k čemu se používá**

Přípravek Enrylaze obsahuje léčivou látku rekombinantní krisantaspázu. Jedná se o léčivý přípravek používaný společně s dalšími přípravky k léčbě akutní lymfoblastické leukemie (ALL) a lymfoblastického lymfomu (LBL). Přípravek Enrylaze může být podáván pacientům ve věku od 1 měsíce.

Přípravek Enrylaze obsahuje bílkovinu vytvořenou v laboratoři technologií rekombinantní DNA. Tato bílkovina účinkuje tak, že snižuje množství bílkoviny s názvem asparagin. Tato bílkovina je potřebná k přežití nádorových buněk u ALL a LBL.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Enrylaze podán**

##### **Přípravek Enrylaze Vám nesmí být podán,**

- jestliže máte závažnou alergickou reakci na přípravek Enrylaze;
- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte v současné době závažnou pankreatitidu (zánět slinivky břišní);
- jestliže se u Vás po léčbě asparaginázou objevila závažná pankreatitida;
- jestliže se u Vás po léčbě asparaginázou objevily závažné krevní sraženiny;
- jestliže se u Vás po léčbě asparaginázou objevilo závažné krvácení.

##### **Upozornění a opatření**

Před podáním přípravku Enrylaze se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Během léčby přípravkem Enrylaze se mohou objevit následující problémy:

- závažné alergické reakce, které mohou být život ohrožující. Nemocnice zajistí, aby byla připravena na řešení jakýchkoli alergických reakcí během léčby;



- zánět slinivky břišní. Nepříjemný pocit nebo bolest v oblasti břicha nebo zad mohou být známkou pankreatitidy a musíte je ihned nahlásit svému lékaři;
- změny schopnosti těla kontrolovat hladiny krevního cukru. Váš lékař musí během léčby sledovat hladiny glukózy a v případě potřeby poskytnout inzulin;
- neobvyklé krvácivé příhody nebo krevní sraženiny. Pokud se objeví některá z těchto příhod, léčba bude lékařem zastavena, dokud nedojde k odeznění;
- problémy s játry. Váš lékař Vás bude sledovat, aby zjistil, zda se u Vás neobjevily problémy s játry, a v případě potřeby Vás bude léčit;
- toxicita postihující centrální nervový systém, např. epileptické záchvaty a zhoršení neurologických funkcí. Také případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (charakterizované bolestí hlavy, zmateností, epileptickými záchvaty a ztrátou vidění) mohou vyžadovat použití přípravků ke snížení krevního tlaku a v případě epileptického záchvatu léčbu antiepileptiky (přípravky k léčbě epilepsie).

### **Sledování během léčby přípravkem Enrylaze**

Během léčby přípravkem Enrylaze a po ní budete sledován(a) s ohledem na:

- alergické reakce,
- fungování slinivky břišní a jater,
- hladiny krevního cukru.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Enrylaze**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Svého lékaře nebo lékárníka informujte zejména, pokud Vám byl nebo je podáván:

- methotrexát nebo cytarabin, používané k léčbě nádorových onemocnění. Použití těchto přípravků bezprostředně před přípravkem Enrylaze může zvýšit jejich účinek;
- vinkristin, používaný k léčbě nádorových onemocnění. Použití vinkristinu s přípravkem Enrylaze může zvýšit toxicitu vinkristinu;
- glukokortikoidy, používané jako protizánětlivé léčivé přípravky. Použití těchto přípravků bezprostředně před přípravkem Enrylaze může zvýšit tvorbu krevních sraženin.

### **Těhotenství**

Přípravek Enrylaze se nesmí používat během těhotenství a ženy musí před zahájením léčby zkontrolovat, zda nejsou těhotné. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

### **Kojení**

Během léčby a dva týdny po léčbě přípravkem Enrylaze nesmíte kojit, protože může existovat riziko pro kojené dítě.

### **Plánování rodičovství**

Muži i ženy musí během léčby přípravkem Enrylaze a po dobu 3 měsíců po posledním podání přípravku Enrylaze používat účinnou formu antikoncepce a vyhnout se početí dítěte. Při léčbě přípravkem Enrylaze se nedoporučuje ženám používat hormonální antikoncepci.

Před zahájením léčby musí ženy podstoupit těhotenský test.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Enrylaze může způsobit pocit na zvracení a bolest hlavy. To může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **Přípravek Enrylaze obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 3. Jak se přípravek Enrylaze podává

Váš lékař určí, jaká dávka Vám bude podávána a zda Vám bude podána infuzí do žíly nebo injekcí do svalu. Před zahájením podávání přípravku Enrylaze Vám mohou být také podány některé další léčivé přípravky, např. paracetamol, blokátor H1 a H2 receptorů.

Dávka a způsob jejího podání se mohou lišit v závislosti na konkrétním onemocněním, ploše povrchu těla a odpovědi na léčbu.

Pokud Vám bude přípravek Enrylaze podáván do žíly, bude to trvat 2 hodiny. Pokud Vám bude přípravek Enrylaze podáván do svalu, bude možná použito několik míst vpichu.

**Jestliže si myslíte, že Vám bylo podáno více přípravku Enrylaze, než Vám mělo být podáno**  
Máte-li jakékoli obavy, ihned kontaktujte svého lékaře nebo jakýkoli zdravotnický personál.

**Jestliže si myslíte, že jste zmeškal(a) dávku přípravku Enrylaze**  
Máte-li jakékoli obavy, ihned kontaktujte svého lékaře nebo jakýkoli zdravotnický personál.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U pacientů léčených přípravkem Enrylaze byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

#### **Závažné nežádoucí účinky**

##### **Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví:**

Příznaky závažné alergické reakce zahrnující otok obličeje, dušnost, příznaky podobné senné rýmě, vyrážku, třesavku, sípot, zrudnutí, zvracení a vysoký nebo nízký krevní tlak. V závažných případech také může dojít k anafylaxi (náhlá závažná alergická reakce se ztíženým dýcháním, otokem, závratí, rychlým srdečním tepem, pocením a ztrátou vědomí).

Příznaky krevních sraženin zahrnující sraženiny v krevních cévách plic, které se mohou projevat jako náhlá dušnost, bolest na hrudi nebo vykašlávání krve, a sraženiny v krevních cévách mozku, které se mohou projevat příznaky jako slabost/mdloba, epileptický záchvat, potíže s mluvením nebo závažná bolest hlavy.

Příznaky zánětu slinivky břišní zahrnující bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, bolest zad nebo ztrátu chuti k jídlu.

#### **Další nežádoucí účinky**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

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

- alergická reakce včetně vyrážky, svědění a kopřivky,
- infekce,
- nízké hladiny červených krvinek (anémie),
- nízké hladiny krevních destiček (trombocytopenie),
- nízké hladiny bílých krvinek (snížení počtu leukocytů),
- nízké hladiny neutrofilů, typ bílých krvinek, který bojuje s infekcí (neutropenie),
- nízké hladiny bílých krvinek (neutrofilů) s horečkou v důsledku infekce (febrilní neutropenie),
- nízké hladiny lymfocytů, typ bílých krvinek, které bojují s infekcí (snížení počtu lymfocytů),
- bolest břicha,
- průjem,
- pocit na zvracení,
- zvracení,

- únava,
- horečka (pyrexie),
- vysoké hladiny krevního cukru (hyperglykemie),
- bolest v končetinách,
- váhový úbytek (snížení tělesné hmotnosti),
- bolest hlavy,
- snížená chuť k jídlu,
- abnormální funkční jaterní test (zvýšení aminotransferáz, zvýšení bilirubinu v krvi),
- snížená hladina albuminu (krevní bílkovina) (hypoalbuminemie),
- úzkost,
- zhmoždění (kontuze).

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

- otrava krve (seps),
- náhlá, závažná alergická reakce se ztíženým dýcháním, otokem, závratí, rychlým srdečním tepem, pocením a ztrátou vědomí (anafylaktická reakce),
- kožní vyrážka charakterizovaná plochými odbarvenými skvrnami (makuly) a vyvýšenými zarudnutými hrboly (papuly) (makulopapulózní vyrážka),
- kožní vyrážka se začerváním a zánětem (erytematózní vyrážka),
- kopřivka,
- svědění kůže (pruritus),
- zánět slinivky břišní (pankreatitida),
- bolest v místě injekce,
- reakce v místě injekce,
- reakce spojené s infuzí,
- abnormální hladiny faktorů krevního srážení (prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, snížený antitrombin III, snížený fibrinogen v krvi),
- abnormální funkce ledvin (zvýšený kreatinin v krvi),
- nízké hladiny krevního cukru (hypoglykemie),
- nízký krevní tlak (hypotenze),
- krevní sraženiny včetně sraženin v krevních cévách plic a mozku,
- podrážděnost,
- závrať.

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

- krevní sraženina v hlavní žíle mozku (trombóza sinus sagittalis superior),
- krevní sraženina v krční žíle (trombóza vena jugularis),
- krevní sraženina v žilách končetin (hluboká žilní trombóza).

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Enrylaze uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) ve svislé poloze. Chraňte před

mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po přípravě dávky ve stříkačce lze přípravek Enrylaze uchovávat po dobu až 8 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nebo 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po naředění v intravenózním vaku lze přípravek Enrylaze uchovávat po dobu až 12 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nebo 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C). Doba uchovávání se počítá od natažení roztoku z neotevřených injekčních lahviček.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli částic v roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Enrylaze obsahuje**

- Léčivou látkou je rekombinantní krisantaspáza. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg rekombinantní krisantaspázy v 0,5 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou dihydrát trehalózy, chlorid sodný (viz bod 2 „Přípravek Enrylaze obsahuje sodík“), hydroxid sodný (k úpravě pH), hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80 a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Enrylaze vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Enrylaze je čirý až slabě žlutý injekční/infuzní roztok bez přítomnosti částic.

Krabice obsahuje 3 skleněné injekční lahvičky, každou s 0,5 ml injekčního/infuzního roztoku.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5th Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin 4  
D04 E5W7  
Irsko  
Tel: +353 1 968 1631  
E-mail: [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

### **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>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.