

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enrylaze 10 mg/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 0,5 mL διαλύματος 10 mg ανασυνδυασμένου crisantaspase*

Η αμινοξική αλληλουχία είναι πανομοιότυπη με αυτή της φυσικής L-ασπαραγινάσης από *Erwinia chrysanthemi* (επίσης γνωστή ως crisantaspase).

Σε μια δοκιμασία δραστηριότητας *in-vitro*, καταδείχτηκε ότι 1 mg ανασυνδυασμένου crisantaspase ισούται κατά προσέγγιση με 1.000 U εγγενούς crisantaspase, γεγονός που συνάδει με τις συγκρίσεις *in-vivo* από κλινικές δοκιμές. Οι εκθέσεις δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό (SAA) (C_{max} , συγκέντρωση στις 48 ώρες και στις 72 ώρες και AUC) έχει καταδειχθεί ότι είναι συγκρίσιμες για 25 mg/m² ανασυνδυασμένου crisantaspase και 25.000 U/m² εγγενούς crisantaspase, όταν χορηγούνται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά σε υγιή υποκείμενα.

*Η ανασυνδυασμένη L-ασπαραγινάση από *Erwinia chrysanthemi* παράγεται σε *Pseudomonas fluorescens* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση.

Διαυγές έως οπαλίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα με pH 7,0 ± 0,5 και ωσμωγραμμομοριακότητα: 290–350 mOsmol/Kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Enrylaze ενδείκνυται ως συστατικό χημειοθεραπευτικού σχήματος πολλαπλών παραγόντων για τη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL) και του λεμφοβλαστικού λεμφώματος (LBL) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (1 μηνός και άνω) που παρουσίασαν υπερευαισθησία ή σιωπηλή αδρανοποίηση της προερχόμενης από *E. coli* ασπαραγινάσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Enrylaze θα πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται από ιατρούς και προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικών προϊόντων. Κατά τη χορήγηση του Enrylaze θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης, καθώς επίσης άλλοι παράγοντες απαραίτητοι για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Enrylaze είναι:

- Κάθε 48 ώρες
 - 25 mg/m² ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια

Ή

- Δευτέρα/Τετάρτη/Παρασκευή
 - 25 mg/m² ενδομυϊκά Δευτέρα και Τετάρτη, και 50 mg/m² ενδομυϊκά την Παρασκευή, ή
 - 25 mg/m² ενδοφλέβια Δευτέρα και Τετάρτη και 50 mg/m² ενδομυϊκά την Παρασκευή ή
 - 25 mg/m² ενδοφλέβια Δευτέρα και Τετάρτη, και 50 mg/m² ενδοφλέβια την Παρασκευή

Συνιστώμενη προκαταρκτική αγωγή

Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση στους ασθενείς προκαταρκτικής αγωγής με παρακεταμόλη, αποκλειστή υποδοχέα H1 και αποκλειστή υποδοχέα H2, 30–60 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Enrylaze, όταν χορηγείται ενδοφλέβια, για μείωση του κινδύνου και της σοβαρότητας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση/αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Συνιστώμενη παρακολούθηση

Η δραστηριότητα της ασπαραγινάσης ενδέχεται να διαφοροποιείται μεταξύ των ατόμων, συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθείται το κατώτατο SAA. Όταν χορηγείται κάθε 48 ώρες, η μέτρηση κατώτατης δραστηριότητας της ασπαραγινάσης θα πρέπει να εκτελείται στις 48 ώρες μετά τη δόση. Κατά τη χορήγηση δόσης με χρονοδιάγραμμα Δευτέρα/Τετάρτη/Παρασκευή, το κατώτατο SAA θα πρέπει να μετράται 72 ώρες μετά τη δόση της Παρασκευής και πριν από τη χορήγηση της δόσης την επόμενη Δευτέρα. Ακολούθως, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης δόσεων ή η οδός χορήγησης θα πρέπει να προσαρμοστούν κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία μπορεί να προσαρμοστεί περαιτέρω σύμφωνα με τα τοπικά πρωτόκολλα θεραπείας.

Η δόση του Enrylaze χορηγείται σε mg/m² και όχι σε units/m² όπως άλλα παρασκευάσματα ασπαραγινάσης. Το Enrylaze δεν είναι εναλλάξιμο με άλλα προϊόντα crisantaspase για την ολοκλήρωση ενός κύκλου θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς που εκδηλώνουν επίπεδα ολικής χολερυθρίνης ≤ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το Enrylaze θα πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης είναι > 3 φορές έως ≤ 10 φορές το ULN κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί εφόσον αποκατασταθούν. Σε περίπτωση σοβαρού περιστατικού (ολική χολερυθρίνη > 10 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να μην επαναχορηγηθεί στους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (επίπεδα ολικής χολερυθρίνης > 1 έως 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο ή AST μεγαλύτερη από το ανώτατο φυσιολογικό όριο). Τα δεδομένα για ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν επαρκούν για την υποστήριξη σύστασης δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν επαρκούν για την υποστήριξη σύστασης δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 μήνα δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Το Enrylaze προορίζεται για ενδομυϊκή ή/και ενδοφλέβια χρήση.

Για ενδομυϊκή χρήση, περιορίστε την ποσότητα του Enrylaze στα 2 mL σε μία θέση ένεσης, για ασθενείς με επιφάνεια σώματος (BSA) $> 0,5 \text{ m}^2$, ενώ για ασθενείς με BSA $< 0,5 \text{ m}^2$ περιορίστε την ποσότητα στο 1 mL. Εάν η ποσότητα που θα χορηγηθεί είναι μεγαλύτερη από τα αναφερόμενα όρια, χρησιμοποιήστε πολλαπλές θέσεις ένεσης.

Για ενδοφλέβια έγχυση, συνιστάται η χορήγηση της δόσης σε διάστημα 2 ωρών.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία
- Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή παγκρεατίτιδα
- Ιστορικό σοβαρής παγκρεατίτιδας κατά την προηγούμενη θεραπεία με ασπαραγινάση
- Σοβαρή θρόμβωση κατά την προηγούμενη θεραπεία με ασπαραγινάση
- Σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα κατά την προηγούμενη θεραπεία με ασπαραγινάση

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Κλινική παρακολούθηση

Δραστηριότητα της ασπαραγινάσης

Το SAA διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών, όταν η θεραπεία χορηγείται ενδοφλέβια. Το βέλτιστο επίπεδο SAA είναι $\geq 0,1 \text{ U/mL}$. Αν αυτό δεν παρατηρηθεί, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης δόσεων θα πρέπει να προσαρμοστεί κατά περίπτωση. Κατά τη χορήγηση του Enrylaze ενδοφλέβια με χρονοδιάγραμμα Δευτέρα/Τετάρτη/Παρασκευή, τα κατώτατα επίπεδα SAA θα πρέπει να μετρούνται 72 ώρες μετά τη δόση της Παρασκευής και πριν από τη χορήγηση της επόμενης Δευτέρας. Αν δεν παρατηρηθούν επίπεδα SAA $\geq 0,1 \text{ U/mL}$, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης Enrylaze ενδομυϊκά ή εναλλαγής σε διάστημα 48 ωρών μεταξύ δόσεων (ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά). Αν τα επίπεδα SAA παρακολουθούνται ανά διαστήματα ενδοφλέβιας χορήγησης Enrylaze των 48 ωρών και δεν τηρούνται επίπεδα SAA $\geq 0,1 \text{ U/mL}$, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης ενδομυϊκά (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών εκδηλώθηκαν σε ασθενείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας 3ου και 4ου βαθμού μετά τη χρήση του Enrylaze (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδέχεται να σημειωθούν συχνότερα όταν η θεραπεία χορηγείται ενδοφλέβια, σε σύγκριση με όταν χορηγείται ενδομυϊκά.

Λόγω του κινδύνου σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, το Enrylaze θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου υπάρχει κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης και άλλοι παράγοντες απαραίτητοι για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας. Το Enrylaze θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Enrylaze σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με συμπτώματα συμβατά με παγκρεατίτιδα θα πρέπει να αξιολογούνται για τον καθορισμό διάγνωσης.

Το Enrylaze θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεκρωτική ή αιμορραγική παγκρεατίτιδα.

Σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων λιπάσης ή αμυλάσης > 2 φορές το ULN ή συμπτωματικής παγκρεατίτιδας, το Enrylaze θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα και τα επίπεδα σε σχέση με το ULN. Μετά την υποχώρηση της παγκρεατίτιδας, μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία με το Enrylaze.

Δυσανεξία στη γλυκόζη

Περιστατικά δυσανεξίας στη γλυκόζη αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λαμβάνουν Enrylaze σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να παρακολουθούνται στους ασθενείς κατά την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία ινσουλίνης, κατά περίπτωση, σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία.

Διαταραχές πηκτικότητας

Θρομβωτικά και αιμορραγικά συμβάντα, μεταξύ των οποίων θρόμβωση οβελιαίου κόλπου και πνευμονική εμβολή, αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με L-ασπαργινάση. Η θεραπεία με Enrylaze θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση θρομβωτικού ή αιμορραγικού συμβάντος, έως την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Κατόπιν, η θεραπεία με Enrylaze μπορεί να συνεχιστεί.

Ηπατοτοξικότητα

Η θεραπεία που περιλαμβάνει Enrylaze μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα, όπως διαπιστώθηκε κατά τη διενέργεια κλινικών δοκιμών (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατοτοξικότητας. Η χολερυθρίνη και οι τρανσαμινάσες θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη θεραπεία και σύμφωνα με τις κλινικές απαιτήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enrylaze. Σε περίπτωση σοβαρής ηπατοτοξικότητας, η θεραπεία με Enrylaze θα πρέπει να διακόπτεται και θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα.

Νευροτοξικότητα

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με οποιαδήποτε αγωγή ασπαραγινάσης μπορεί να προκληθεί τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένων της εγκεφαλοπάθειας, των επιληπτικών κρίσεων και της καταστολής ΚΝΣ, καθώς και σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ).

Το ΣΟΑΕ μπορεί να προκύψει σε σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια θεραπείας με οποιαδήποτε αγωγή ασπαραγινάσης. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) από αναστρέψιμες βλάβες ή αναστρέψιμο οίδημα (από μερικές ημέρες έως μήνες), κυρίως στην οπίσθια περιοχή του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα του ΣΟΑΕ ουσιαστικά περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγίες, μεταβολές στη διανοητική κατάσταση και οξεία ελάττωση της όρασης (κυρίως φλοιώδη τύφλωση ή ομώνυμη ημιανοψία).

Δεν είναι σαφές αν το ΣΟΑΕ προκαλείται από την ασπαραγινάση, τη συγχρηγούμενη θεραπεία ή τα υποκείμενα νοσήματα. Το ΣΟΑΕ αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, συμπεριλαμβανομένων μέτρων για

την αντιμετώπιση τυχόν επιληπτικών κρίσεων. Ενδέχεται να χρειαστεί διακοπή ή μείωση της δόσης των συγχωρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικού.

Αντισύλληψη

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Enrylaze θα πρέπει να χρησιμοποιείται αντισύλληψη. Οι γυναίκες θα πρέπει επίσης να υποβληθούν σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enrylaze. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η έμμεση αλληλεπίδραση μεταξύ από στόματος αντισυλληπτικών και του Enrylaze, οι ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μη ορμονικές μεθόδους αντισύλληψης κατά το διάστημα που υποβάλλονται σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Περιεκτικότητα νατρίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Γενικά

Κατά τη χορήγηση ασπαραγινάσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η φαρμακοκινητική ή η φαρμακοδυναμική επηρεάζονται από μεταβολές στην ηπατική λειτουργία ή στα επίπεδα πρωτεΐνης πλάσματος που προκαλούνται από την ασπαραγινάση. Η ασπαραγινάση ενδέχεται να αυξήσει την τοξικότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της επίδρασής της στην ηπατική λειτουργία.

Βινκριστίνη

Η χορήγηση ασπαραγινάσης ταυτόχρονα ή ακριβώς πριν από τη βινκριστίνη ενδεχομένως να συσχετίζεται με αυξημένη τοξικότητα της βινκριστίνης. Η ασπαραγινάση αναστέλλει την ηπατική κάθαρση της βινκριστίνης.

Μεθοτρεξάτη, κυταραβίνη

Μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η προηγούμενη ή ταυτόχρονη χορήγηση L-ασπαραγινάσης εξασθενεί τη δράση της μεθοτρεξάτης και της κυταραβίνης. Η χορήγηση L-ασπαραγινάσης μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης ή κυταραβίνης έχει ως αποτέλεσμα συνεργική δράση. Ωστόσο, η κλινική επίδραση της εξαρτώμενης από την αλληλουχία χορήγησης της L-ασπαραγίνης στην αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης και της κυταραβίνης είναι άγνωστη.

Γλυκοκορτικοειδή

Η χορήγηση ασπαραγινάσης ταυτόχρονα ή ακριβώς πριν από τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (π.χ. πρεδνιζόνη) μπορεί να μεταβάλλει τις παραμέτρους πήξης, όπως να μειώσει τα επίπεδα ινωδογόνου και αντιθρομβίνης III.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Άντρες και γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας που περιέχει Enrylaze. Επειδή η χρονική περίοδος μετά τη θεραπεία με ασπαραγινάση όπου είναι ασφαλές να μείνει μια γυναίκα έγκυος ή να τεκνοποιήσει ένας άνδρας είναι άγνωστη, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη από άνδρες και γυναίκες για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η έμμεση αλληλεπίδραση μεταξύ από στόματος αντισυλληπτικών και του Enrylaze, οι ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μη ορμονικές μεθόδους αντισύλληψης κατά το διάστημα που υποβάλλονται σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ανασυνδυασμένου crisantaspase σε εγκύους. Με βάση μελέτες με L-ασπαραγινάση από *Erwinia chrysanthemi* σε έγκυα ζώα, το ανασυνδυασμένο crisantaspase μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές βλάβες όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη του Enrylaze. Το Enrylaze δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία και αιτιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Εάν το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει το Enrylaze, η γυναίκα θα πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ανασυνδυασμένο crisantaspase απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη/παιδιά που θηλάζουν, θα πρέπει να συνιστάται στις μητέρες να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enrylaze και για χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα από ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του ανασυνδυασμένου crisantaspase στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους με crisantaspase από *Erwinia chrysanthemi*, δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών ή των αρσενικών (περιθώρια ανθρώπινης έκθεσης < 1) (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Enrylaze έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η εν λόγω επίδραση βασίζεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν σε ποσοστό 59% των ασθενών που έλαβαν το Enrylaze σε μια κλινική δοκιμή. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία (29%), πυρεξία (10%), έμετος (8%), σηψαιμία (7%), υπερευαισθησία στο φαρμακευτικό προϊόν (6%), ναυτία (6%) και παγκρεατίτιδα (5%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (52%), έμετος (49%), θρομβοπενία (42%), ουδετεροπενία (41%), ναυτία (38%), εμπύρετη ουδετεροπενία (32%), κόπωση (32%), πυρεξία (32%), μειωμένη όρεξη (29%), αυξημένες τρανσαμινάσες (29%), κοιλιακό άλγος (27%), μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (27%), κεφαλαλγία (25%), διάρροια (22%) και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (20%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην κλινική δοκιμή παρατίθενται στον Πίνακα 1 ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες που προσδιορίζονται προέρχονται από ασθενείς (n=228) που έλαβαν 6 δόσεις Enrylaze, μαζί με χημειοθεραπευτικό σχήμα πολλαπλών παραγόντων. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, όπως ενέργειες που προκύπτουν από καταστολή του μυελού των οστών, και λοιμώξεις, είναι γνωστό ότι σχετίζονται με χημειοθεραπευτικά σχήματα πολλαπλών παραγόντων και ο ρόλος του Enrylaze στην εμφάνισή τους δεν είναι σαφής. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών, ενδεχομένως να έχουν συμβάλει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του σχήματος.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν Enrylaze με χημειοθεραπεία πολλαπλών παραγόντων (Μελέτη JZP458-201)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Σηψαιμία
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
	Συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη, υπεργλυκαιμία, υποαλβουμιναιμία
	Συχνές	Υπερτριγλυκεριδαιμία, υπογλυκαιμία, υπεραμμωνιαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Άγχος
	Συχνές	Ευερεθιστότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Θρόμβωση άνω οβελιαίου κόλπου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση
	Όχι συχνές	Θρόμβωση της σφαγίτιδας φλέβας, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές	Πνευμονική εμβολή
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια
	Συχνές	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρηματώδες εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Άλγος σε άκρο
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, πυρεξία
	Συχνές	Άλγος στη θέση ένεσης, αντίδραση στη θέση ένεσης

Διερευνήσεις	Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, μείωση σωματικού βάρους, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
	Συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μειωμένο ινωδογόνο αίματος, μειωμένη αντιθρομβίνη III
Κακώση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	Πολύ συχνές	Θλάση
	Συχνές	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στην κλινική δοκιμή του Enrylaze. Η συχνότητα υπερευαισθησίας στο φαρμακευτικό προϊόν ήταν 11% και ήταν σοβαρού βαθμού σε ποσοστό 8% των ασθενών. Η συχνότητα αναφυλακτικής αντίδρασης ήταν 2% και ήταν σοβαρού βαθμού σε όλους τους ασθενείς. Συνολικά, αντιδράσεις υπερευαισθησίας παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν το Enrylaze ενδοφλέβια. Η συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που οδήγησαν σε διακοπή ήταν 10% (βλ. παράγραφο 4.4).

Παγκρεατίτιδα

Περιστατικά παγκρεατίτιδας, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών παγκρεατίτιδας απειλητικής για τη ζωή, αναφέρθηκαν στην κλινική δοκιμή του Enrylaze. Η συχνότητα παγκρεατίτιδας ήταν 7%, η συχνότητα σοβαρών συμβάντων παγκρεατίτιδας ήταν 5%, η συχνότητα παγκρεατίτιδας απειλητικής για τη ζωή ήταν 1%. Ένα ασθενής εμφάνισε ψευδοκύστη του παγκρέατος μετά από οξεία παγκρεατίτιδα, η οποία υποχώρησε χωρίς επακόλουθα. Η συχνότητα παγκρεατίτιδας που οδήγησε σε διακοπή στη μελέτη JZP458-201 ήταν 5% (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικες και άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Παρόλο που το προφίλ ασφαλείας των ενηλίκων άνω των 25 ετών δεν έχει μελετηθεί, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ηπατοτοξικότητα, θρόμβωση και παγκρεατίτιδα, έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ενήλικες με οξεία λεμφοβλαστική κακοήθεια του αίματος, οι οποίοι λαμβάνουν άλλες ασπαραγινάσες συγκριτικά με τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Ανοσογονικότητα

Αναφέρθηκε ότι υπάρχει μικρή ή καθόλου διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ crisantaspase και άλλης προερχόμενης από *E. coli* ασπαραγινάσης.

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Οι αναλύσεις ανοσογονικότητας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και την ειδικότητα της ανάλυσης και ενδέχεται να επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως η μεθοδολογία ανάλυσης, ο χειρισμός των δειγμάτων, η χρονική στιγμή συλλογής των δειγμάτων, η συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία και τα υποκείμενα νοσήματα. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων στο Enrylaze με την επίπτωση των αντισωμάτων σε άλλα προϊόντα μπορεί να είναι παραπλανητική.

Η ανάλυση ασθενών που λαμβάνουν Enrylaze είτε με ενδομυϊκή ένεση (n=167) είτε με ενδοφλέβια έγχυση (n=61) κατέδειξε ότι 116 από τους 228 (51%) ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένα θετικά αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) όσον αφορά το Enrylaze, ενώ 8 (7%) από αυτούς είχαν θετικά ADA πριν από τη χορήγηση της δόσης 1.

Συνολικά 23 (20%) ασθενείς με ADA εκδήλωσαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, από τους οποίους 6 (5%) είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Από τους ασθενείς με αρνητικά ADA, 7/112 (6%) εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας.

Κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας 73 (63%) ασθενείς ήταν αρνητικοί σε ADA τουλάχιστον μία φορά.

Ενδοφλέβια έγχυση

- Συνολικά 34 (56%) ασθενείς βρέθηκαν θετικοί σε ADA.
- 1 ασθενής ήταν θετικός σε ADA πριν από τη χορήγηση της δόσης 1.
- 33 ασθενείς ανέπτυξαν ADA έναντι του Enrylaze μετά τη χορήγηση του Enrylaze. 18 από αυτούς τους ασθενείς ακολούθως ήταν αρνητικοί σε ADA τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- 12 (35%) εκδήλωσαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της μελέτης και από αυτούς τους ασθενείς 2 είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Από τους ασθενείς με αρνητικά ADA, 4/27 (15%) εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας.

Ενδομυϊκή ένεση

- Συνολικά 82 (49%) ασθενείς βρέθηκαν θετικοί σε ADA.
- 7 ασθενείς ήταν θετικοί σε ADA πριν από τη χορήγηση της δόσης 1.
- 75 ασθενείς ανέπτυξαν ADA έναντι του Enrylaze μετά τη χορήγηση του Enrylaze. 55 από αυτούς τους ασθενείς ακολούθως ήταν αρνητικοί σε ADA τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- 11 (13%) ασθενείς εκδήλωσαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και από αυτούς τους ασθενείς 4 είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Από τους αρνητικούς ασθενείς με ADA, 7/85 (8%) εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας.

Η παρουσία ADA δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την εκδήλωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Τα επίπεδα SAA δεν επηρεάστηκαν στους ασθενείς με θετικά ADA, καθώς διατήρησαν τα επίπεδα SAA $\geq 0,1$ U/mL σε όλα τα διαθέσιμα χρονικά σημεία 48 και 72 ωρών κατά τη διάρκεια του κύκλου 1. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη φαρμακοκινητική του Enrylaze και η κατάσταση των ADA δεν διαπιστώθηκε ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η πλειοψηφία των ασθενών στη μελέτη JZP458-201 ήταν παιδιά < 18 ετών 197/228 (86%) και, συνεπώς, δεν ενδείκνυται η σύγκριση της συχνότητας και της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών έναντι άλλων ηλικιακών ομάδων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό υπερδοσολογίας του Enrylaze με κλινικά συμπτώματα και δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες κωδικός ATC: L01XX02.

Μηχανισμός δράσης

Η ασπαραγινάση είναι ένα ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή του αμινοξέος L-ασπαραγίνη σε L-ασπαρτικό οξύ και αμμωνία. Η φαρμακολογική επίδραση του Enrylaze βασίζεται στη θανάτωση των λευχαιμικών κυττάρων λόγω της ελάττωσης της ασπαραγίνης στο πλάσμα. Τα λευχαιμικά κύτταρα με χαμηλή έκφραση συνθετάσης ασπαραγίνης έχουν μειωμένη ικανότητα σύνθεσης της ασπαραγίνης και, συνεπώς, εξαρτώνται από κάποια εξωγενή πηγή ασπαραγίνης για την επιβίωσή τους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enrylaze καθορίστηκε στις κλινικές δοκιμές, μια ανοικτής επισήμανσης, δύο μερών, πολλαπλών κοορτών, πολυκεντρική δοκιμή πολλαπλών χημειοθεραπευτικών παραγόντων, στην οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία 228 ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με ALL ή LBL, οι οποίοι παρουσίασαν υπερευαισθησία σε παρατεταμένης δράσης ασπαραγινάσες προερχόμενες από *E. coli*. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 10 έτη (φάσμα, 1 έως 25 έτη).

Οι προηγούμενες θεραπείες με παρατεταμένης δράσης ασπαραγινάση προερχόμενη από *E. coli* περιλάμβαναν πεγασπαργάση για όλους τους ασθενείς, εκτός από έναν ο οποίος έλαβε άλλου τύπου ασπαραγινάση προερχόμενη από *E. coli*. Στη μελέτη JZP458-201, 190 (83%) ασθενείς εκδήλωσαν υπερευαισθησία (βαθμός ≥ 3) στις παρατεταμένης δράσης ασπαραγινάσες προερχόμενες από *E. coli*, 15 (7%) ασθενείς εκδήλωσαν σιωπηλή αδρανοποίηση και 23 (10%) ασθενείς εκδήλωσαν αλλεργική αντίδραση με αδρανοποίηση. Ο αριθμός των κύκλων χορήγησης τους Enrylaze κυμαίνεται από 1 έως 15.

Οι ασθενείς έλαβαν 6 δόσεις Enrylaze, είτε ενδομυϊκά στα 25 mg/m² είτε 37,5 mg/m² τρεις φορές την εβδομάδα (Δευτέρα/Τετάρτη/Παρασκευή), ή στα 25 mg/m² Δευτέρα και Τετάρτη και κατόπιν 50 mg/m² την Παρασκευή με ενδοφλέβια έγχυση ή με ενδομυϊκή ένεση ως αντικατάσταση για κάθε δόση ασπαραγινάσης προερχόμενης από *E. coli* που παραμένει στο πρόγραμμα θεραπείας του ασθενούς.

Ο καθορισμός της αποτελεσματικότητας βασίστηκε στην επίδειξη επίτευξης και διατήρησης της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό σε επίπεδα ναδίρ (NSAA) $\geq 0,1$ U/mL. Η χαμηλότερη δραστηριότητα της ασπαραγινάσης στον ορό $\geq 0,1$ U/mL αποδείχτηκε ότι συσχετίζεται με ελάττωση της ασπαραγινάσης, η οποία αποτελεί πρόβλεψη κλινικής αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα επίπεδα NSAA που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών για τα ενδεικνυόμενα χρονοδιαγράμματα χορήγησης δόσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Επίπεδα NSAA $\geq 0,1$ U/mL που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών

Χρονικό σημείο	25 (MW)/ 50 (F) mg/m ² ενδομυϊκά	25 (MW)/ 50 (F) mg/m ² ενδοφλέβια
Τελευταίες 48 ώρες	95,9% [90,4%, 100,0%]	89,8% [82,1%, 97,5%]
Τελευταίες 72 ώρες	89,8% [81,3%, 98,3%]	40,0% [26,4%, 53,6%]

MW=Δευτέρα, Τετάρτη

MWF=Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή

Τα άλλα συνιστώμενα χρονοδιαγράμματα χορήγησης δόσεων βασίζονται σε παρεκβολή από τη φαρμακοκινητική (ΦΚ) και τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν με τα πολύ παρόμοια διερευνούμενα σχήματα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την πιθανότητα επίτευξης θεραπευτικού NSAA $\geq 0,1$ U/mL με βάση την ηλικία (1 μηνός έως 39 ετών) μετά τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ΦΚ του Enrylaze καθορίστηκε με βάση το SAA. Οι ασθενείς έλαβαν 6 δόσεις Enrylaze σε διάφορες δόσεις ενδομυϊκά Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή ή 25 mg/m² με ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση Δευτέρα και Τετάρτη και 50 mg/m² την Παρασκευή ως αντικατάσταση για κάθε δόση παρατεταμένης δράσης ασπαραγινάσης προερχόμενης από *E. coli*, που διατηρείται στο αρχικό πρόγραμμα θεραπείας. Το μέγιστο SAA του ανασυνδυασμένου crisantaspase (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη SAA-χρόνου (AUC) αυξάνονται κατά προσέγγιση αναλογικά σε ένα εύρος δόσης από 12,5 έως 50 mg/m². Τα κατώτατα SAA στις 48 ώρες ($C_{trough,48}$) ή στις 72 ώρες ($C_{trough,72}$) μετά από την τελευταία δόση για το ανασυνδυασμένο crisantaspase συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Φαρμακοκινητικές παράμετροι του Enrylaze με βάση το SAA

Παράμετρος ΦΚ ^a	Μέση τιμή (95% CI) μετά την τελευταία δόση			
	25/25/50 mg/m ² Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή		25/25/50 mg/m ² Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή	
	Ενδομυϊκά		Ενδοφλέβια	
$C_{trough,48}$ (U/mL)	N=49	0,66 (0,54-0,77)	N=59	0,25 (0,20-0,29)
$C_{trough,72}$ (U/mL)	N=49	0,47 (0,35-0,59)	N=50	0,10 (0,07-0,13)

^a: $C_{trough,48}$: Κατώτατο SAA στις 48 ώρες μετά από την τελευταία δόση των 25 mg/m² στον κύκλο 1, $C_{trough,72}$: Κατώτατο SAA στις 72 ώρες μετά από την τελευταία δόση των 50 mg/m² στον κύκλο 1.

Απορρόφηση

Η διάμεση τιμή T_{max} του ανασυνδυασμένου crisantaspase είναι 16 ώρες μετά την ενδομυϊκή χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για ενδομυϊκή χορήγηση είναι 38%.

Κατανομή

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ο γεωμετρικός μέσος όγκος (CV%) κατανομής του ανασυνδυασμένου crisantaspase είναι 1,75 L/m² (14%).

Βιομετασχηματισμός

Το ανασυνδυασμένο crisantaspase αναμένεται να μεταβολίζεται σε μικρά πεπτίδια μέσω καταβολικών οδών.

Αποβολή

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση γεωμετρική κάθαρση (CV%) του ανασυνδυασμένου crisantaspase είναι 0,14 L/ώρα/m² (20%).

Η μέση γεωμετρική ημιζωή (CV%) είναι 8,6 ώρες (13%) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση και 18,8 ώρες (11%) μετά την ενδομυϊκή χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν διενεργήθηκε ειδική μελέτη για την νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία με το Enrylaze.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη ≤ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για το Enrylaze σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη > 3 φορές έως ≤ 10 φορές το ULN.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (επίπεδα ολικής χολερυθρίνης > 1 έως 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο ή AST $>$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο). Τα δεδομένα για ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν επαρκούν για την υποστήριξη σύστασης δόσης. Τα δεδομένα σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν επαρκούν για την υποστήριξη σύστασης δόσης.

Ηλικία, βάρος, επιφάνεια σώματος και φύλο

Δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του Enrylaze με βάση το βάρος (9 έως 131 kg) ή το φύλο (n=138 άνδρες, n=88 γυναίκες) μετά τη ρύθμιση της δόσης σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος (BSA).

Ο όγκος κατανομής και κάθαρσης του ανασυνδυασμένου crisantaspase αυξάνεται με την αύξηση του BSA (0,44 έως 2,53 m²).

Η ηλικία επηρεάζει τη σταθερά ρυθμού απορρόφησης, καθώς τα νεαρότερα υποκείμενα έχουν υψηλότερη τιμή σταθεράς ρυθμού απορρόφησης, το οποίο οδηγεί σε πρώιμο T_{max}.

Φυλή

Οι Μαύροι ή Αφροαμερικανοί ασθενείς (n=24) είχαν 25% χαμηλότερη κάθαρση, το οποίο μπορεί να αυξήσει την έκθεση SAA συγκριτικά με τον μέσο πληθυσμό (n=226). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον αφροαμερικανικό πληθυσμό. Δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση μεταξύ Ισπανόφωνων (n=73) και μη Ισπανόφωνων (n=139) ασθενών.

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Όπως με άλλα παρασκευάσματα ασπαραγινάσης, η ανάπτυξη ειδικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων προσδιορίστηκε με επαναλαμβανόμενη δόση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μια μελέτη, το ανασυνδυασμένο crisantaspase χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε ομάδες αρουραίων για έως και 14 διαδοχικές ημέρες. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ζώα χωρίς μητρική ανοσία, οι οποίες ήταν συνηθισμένες για την ασπαραγινάση, παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από 3,6 φορές από τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση.

Δεν διεξάχθηκαν μελέτες καρκινογένεσης, μεταλλαξιογένεσης και αναπαραγωγικής τοξικότητας με το Enrylaze.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, η L-ασπαραγινάση από *Erwinia chrysanthemi* προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα, αυξημένες απορροφήσεις, μετα-εμφυτευματική απώλεια, εμβρυϊκή τοξικότητα και/ή μακροσκοπικές ανωμαλίες σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν κλινικά (περιθώρια έκθεσης < 1).

Σε μελέτες γονιμότητας αρουραίων και προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης με L-ασπαραγινάση από *Erwinia chrysanthemi* δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά τη γονιμότητα ή την ανάπτυξη, αλλά τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν κλινικά (περιθώρια έκθεσης < 1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διένυδρη τρεαλόζη
Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Όξινο φωσφορικό νάτριο
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο
Πολυσορβάτη 80
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Αυτό περιλαμβάνει την έγχυση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με χρήση της γραμμής έγχυσης που χρησιμοποιείται για το Enrylaze.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
4 χρόνια.

Δεδομένα σταθερότητας κατά τη χρήση

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ενδομυϊκό παρασκεύασμα

Καταδείχθηκε χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για ενδομυϊκά παρασκευάσματα σε σύριγγα πολυπροπυλενίου, για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C–25 °C) ή 24 ώρες όταν τοποθετούνται στο ψυγείο (2 °C–8 °C).

Ενδοφλέβιο παρασκεύασμα

Καταδείχθηκε χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για ενδοφλέβια παρασκευάσματα για έως και 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C–25 °C) ή 24 ώρες όταν τοποθετούνται στο ψυγείο (2 °C–8 °C). Οι χρόνοι φύλαξης ξεκινούν από την ανάσχυση του απαιτούμενου όγκου από τα μη ανοιγμένα φιαλίδια. Ο χρόνος φύλαξης στο εσωτερικό ενδοφλέβιου σάκου με επένδυση πολυαιθυλενίου περιλαμβάνει τον χρόνο χορήγησης 2 ωρών (βλ. παράγραφο 6.6).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C) σε όρθια θέση.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές βοριοπυριτικό γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 2 mL σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από βουτυλικό αλογόνο και επικάλυμμα αλουμινίου και με πλαστικό καπάκι βιολετί χρώματος.

Συσκευασία: 3 φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις

Καταδείχθηκε συμβατότητα στα ακόλουθα υλικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε άλλα υλικά.

- Σύριγγες από πολυπροπυλένιο
- Σετ ενδοφλέβιας έγχυσης κατασκευασμένα από PVC, πολυολεφίνη, πολυαμίδιο και αιθυλένιο-οξικό βινύλιο

Οδηγίες παρασκευής

- Καθορίστε τη δοσολογία και τον αριθμό φιαλιδίων του Enrylaze με βάση το ατομικό BSA του ασθενούς, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2. Μπορεί να απαιτούνται περισσότερα από ένα φιαλίδια για μία πλήρη δόση
- Βγάλτε τον απαραίτητο αριθμό φιαλιδίων Enrylaze από το ψυγείο
 - Μην ανακινείτε τα φιαλίδια
 - Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ελέγχεται για σωματίδια. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια και/ή το υγρό στο φιαλίδιο δεν είναι διαυγές, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί
- Τραβήξτε και τοποθετήστε σε μια σύριγγα την απαιτούμενη ποσότητα Enrylaze

Επακόλουθα βήματα για παρασκευάσμα ενδοφλέβιας έγχυσης

- Η δόση Enrylaze που παρασκευάστηκε στη σύριγγα θα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε σάκο έγχυσης που περιέχει 100 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)
- Η δόση ενδοφλέβιας έγχυσης που παρασκευάστηκε θα πρέπει να είναι διαυγές υγρό χωρίς ορατά σωματίδια.
 - Εάν παρατηρηθούν σωματίδια στη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης που παρασκευάστηκε, το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί
 - Η έναρξη της φύλαξης που αναφέρθηκε ξεκινά από την ανάσχυση του απαιτούμενου όγκου από το φιαλίδιο (βλ. παράγραφο 6.3)
 - Ο χρόνος φύλαξης 12 ή 24 ωρών περιλαμβάνει τον συνιστώμενο χρόνο έγχυσης 2 ωρών

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1747/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

AGC Biologics, Inc. (εταιρική επωνυμία CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Δανία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enrylaze 10 mg/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση
ανασυνδυασμένο crisantaspase

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,5 mL διαλύματος 10 mg ανασυνδυασμένου crisantaspase.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διένυδρη τρεαλόζη, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), όξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, πολυσορβάτη 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση
3 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Φυλάσσετε σε όρθια θέση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1747/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΛΛΙΔΙΟ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ)
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Enrylaze 10 mg/0,5 mL για ένεση/έγχυση
ανασυνδυασμένο crisantaspase
IV ή IM **IV/IM**

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Enrylaze 10 mg/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση ανασυνδυασμένο crisantaspase

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Enrylaze και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Enrylaze
3. Πώς χορηγείται το Enrylaze
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enrylaze
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Enrylaze και ποια είναι η χρήση του

Το Enrylaze περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένο crisantaspase. Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL) και του λεμφοβλαστικού λεμφώματος (LBL). Το Enrylaze μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς ηλικίας 1 μηνός και άνω.

Το Enrylaze περιέχει μια πρωτεΐνη που παρασκευάζεται στο εργαστήριο με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Αυτή η πρωτεΐνη δρα μειώνοντας την ποσότητα μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται ασπαραγίνη. Τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη τη χρειάζονται τα καρκινικά κύτταρα ALL και LBL για να επιβιώσουν.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Enrylaze

Δεν πρέπει να πάρετε το Enrylaze

- αν εκδηλώσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Enrylaze.
- αν εκδηλώσετε αλλεργική αντίδραση σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν αντιμετωπίζετε ταυτόχρονα σοβαρή παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος).
- αν αντιμετωπίσατε σοβαρή παγκρεατίτιδα μετά από θεραπεία με ασπαραγινάση.
- αν αναπτύξατε σοβαρούς θρόμβους αίματος μετά από θεραπεία με ασπαραγινάση.
- αν εμφανίσατε σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα μετά από θεραπείες με ασπαραγινάση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Enrylaze.

Τα ακόλουθα προβλήματα ενδέχεται να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Enrylaze:

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή. Το νοσοκομείο θα διασφαλίσει ότι διαθέτει τα μέσα για την αντιμετώπιση οποιασδήποτε αλλεργικής αντίδρασης που ενδεχομένως προκύψει κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- φλεγμονή του παγκρέατος. Ενόχληση ή άλγος στην περιοχή του στομάχου ή της πλάτης ενδεχομένως αποτελεί ένδειξη παγκρεατίτιδας και θα πρέπει να αναφέρεται άμεσα στον γιατρό σας.
- αλλαγές στην ικανότητα του οργανισμού να διαχειρίζεται τα επίπεδα σακχάρου. Ο γιατρός σας θα πρέπει να παρακολουθεί τα επίπεδα σακχάρου σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να χορηγεί ινσουλίνη, εάν χρειάζεται.
- ασυνήθιστα αιμορραγικά συμβάντα ή θρόμβοι αίματος. Εάν προκύψει κάποιο από αυτά τα συμβάντα, ο γιατρός σας θα διακόψει τη θεραπεία έως ότου αντιμετωπιστούν.
- προβλήματα με το ήπαρ. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για να προσδιορίσει εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με το ήπαρ και θα σας παρέχει την ανάλογη θεραπεία.
- τοξικότητα κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως επιληπτικές κρίσεις και νευρολογική δυσλειτουργία. Επίσης, τα περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (χαρακτηρίζονται από κεφαλαλγία, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και απώλεια όρασης) ενδέχεται να απαιτούν φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στην περίπτωση επιληπτικών κρίσεων θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enrylaze

Κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Enrylaze θα παρακολουθείστε για τα εξής:

- αλλεργικές αντιδράσεις
- λειτουργία του παγκρέατος και του ήπατος
- επίπεδα σακχάρου αίματος

Άλλα φάρμακα και Enrylaze

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν έχετε λάβει ή λαμβάνετε:

- μεθοτρεξάτη ή κυταραβίνη, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου. Η χρήση αυτών των φαρμάκων ακριβώς πριν από το Enrylaze ενδέχεται να αυξήσει τη δράση τους.
- βινκριστίνη, χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου. Η χρήση της βινκριστίνης με το Enrylaze ενδέχεται να αυξήσει την τοξικότητα της βινκριστίνης.
- γλυκοκορτικοειδή, χρησιμοποιούνται ως αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η χρήση αυτών των φαρμάκων ακριβώς πριν από το Enrylaze ενδέχεται να ενισχύσει τον σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Κύηση

Το Enrylaze δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη και οι γυναίκες θα πρέπει να επιβεβαιώνουν ότι δεν είναι έγκυοι, πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία. Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για δύο εβδομάδες μετά τη θεραπεία με Enrylaze, καθώς μπορεί να υπάρχει κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει.

Οικογενειακός προγραμματισμός

Αμφότεροι άντρες και γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν κάποια μορφή αντισύλληψης και να

αποφεύγουν τη σύλληψη παιδιού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enrylaze και για 3 μήνες μετά την τελευταία λήψη του Enrylaze. Τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν συνιστώνται για χρήση σε γυναίκες κατά τη θεραπεία με Enrylaze.

Οι γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Enrylaze μπορεί να προκαλέσει αδιαθεσία και κεφαλαλγία. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας στην οδήγηση και στον χειρισμό μηχανημάτων.

Το Enrylaze περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Enrylaze

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη δόση που θα σας χορηγηθεί και αν η χορήγηση θα πραγματοποιηθεί με ενδοφλέβια έγχυση ή με ενδομυϊκή ένεση. Ενδέχεται, επίσης, να σας χορηγηθούν κάποια άλλα φάρμακα πριν από την έναρξη της λήψης του Enrylaze, όπως παρακεταμόλη, αποκλειστή H1 και H2.

Η δόση και ο τρόπος χορήγησής της ενδέχεται να διαφοροποιούνται ανάλογα με τη συγκεκριμένη πάθησή σας, την επιφάνεια σώματός σας και την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία.

Αν σας χορηγηθεί Enrylaze ενδοφλέβια, αυτό θα πραγματοποιηθεί επί μια περίοδο 2 ωρών. Αν σας χορηγηθεί Enrylaze ενδομυϊκά, ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν διάφορες θέσεις ένεσης.

Εάν πιστεύετε ότι λάβατε μεγαλύτερη δόση Enrylaze από την κανονική

Εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία, επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας ή με οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας.

Εάν πιστεύετε ότι έχετε παραλείψει κάποια δόση Enrylaze

Εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία, επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας ή με οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enrylaze.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας, εάν εκδηλώσετε:

Συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, μεταξύ των οποίων διόγκωση του προσώπου, δύσπνοια, συμπτώματα πυρετού εκ χόρτου, εξάνθημα, ρίγη, συρίττουσα αναπνοή, ερυθρίαση, εμετό, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση. Επίσης, ενδέχεται να προκύψουν σοβαρά περιστατικά αναφυλαξίας (αιφνίδια, σοβαρή αλλεργική αντίδραση με δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα, ζάλη, ταχύ καρδιακό παλμό, εφίδρωση και απώλεια συνείδησης).

Συμπτώματα θρόμβων αίματος, συμπεριλαμβανομένων των θρόμβων σε αιμοφόρα αγγεία του πνεύμονα που θα μπορούσαν να παρουσιαστούν ως αιφνίδια δύσπνοια, θωρακικό άλγος ή αιμόπτυση και σε αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου που θα μπορούσαν να παρουσιαστούν με συμπτώματα όπως αδυναμία/αιμωδία, επιληπτική κρίση, πρόβλημα στην ομιλία ή σοβαρή κεφαλαλγία.

Συμπτώματα παγκρεατίτιδας, συμπεριλαμβανομένων του κοιλιακού άλγους, της ναυτίας, του εμέτου,

του πόνου στην πλάτη ή της απώλειας όρεξης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε κάποιο από τα εξής:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλεργική αντίδραση, όπως εξάνθημα, φαγούρα και κνίδωση
- λοιμώξεις
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμά τις λοιμώξεις (ουδετεροπενία)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα) με πυρετό λόγω λοίμωξης (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμά τις λοιμώξεις (μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων)
- πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος)
- διάρροια
- τάση για έμετο (ναυτία)
- έμετος
- εξάντληση (κόπωση)
- πυρετός (πυρεξία)
- υψηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπεργλυκαιμία)
- πόνος στα άκρα (άλγος σε άκρο)
- απώλεια σωματικού βάρους (μείωση σωματικού βάρους)
- κεφαλαλγία
- μειωμένη όρεξη
- μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος)
- μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης (μια πρωτεΐνη του αίματος) (υποαλβουμιναιμία)
- άγχος
- μωλωπισμός (θλάση)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- δηλητηρίαση του αίματος (σηψαιμία)
- αιφνίδια, σοβαρή αλλεργική αντίδραση με δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα, ζάλη, ταχύ καρδιακό παλμό, εφίδρωση και απώλεια συνείδησης (αναφυλακτική αντίδραση)
- δερματικό εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από επίπεδα, αποχρωματισμένα εμβολώματα (κηλίδες) και ανάγλυφα, κοκκινωπά εξογκώματα (βλατίδες) (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)
- δερματικό εξάνθημα με ερυθρότητα και φλεγμονή (ερυθηματώδες εξάνθημα)
- κνίδωση
- κνησμούδες δέρμα (κνησμός)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- πόνος στη θέση ένεσης
- αντίδραση στη θέση ένεσης
- αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση
- μη φυσιολογικά επίπεδα παράγοντα πήξης αίματος (παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μειωμένη αντιθρομβίνη III, μειωμένο ινωδογόνο αίματος)
- μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία (αυξημένη κρεατινίνη αίματος)
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)

- θρόμβοι αίματος, όπως στα αιμοφόρα αγγεία του πνεύμονα και του εγκεφάλου
- ευερεθιστότητα
- ζάλη

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- θρόμβος αίματος σε μείζονα φλέβα του εγκεφάλου (θρόμβωση άνω οβελιαίου κόλπου)
- θρόμβος αίματος στη φλέβα του αυχένα (θρόμβωση της σφαγίτιδας φλέβας)
- θρόμβος αίματος σε φλέβες των άκρων (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enrylaze

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε τα μη ανοιγμένα φιαλίδια σε ψυγείο (2 °C–8 °C) σε όρθια θέση. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αφού παρασκευαστεί μια δόση σε μια σύριγγα, το Enrylaze μπορεί να φυλαχθεί έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C–25 °C) ή 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C–8 °C).

Μετά την αραίωση σε ενδοφλέβιο σάκο, το Enrylaze μπορεί να φυλαχθεί έως και 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C–25 °C) ή 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C–8 °C). Ο χρόνος φύλαξης ξεκινάει εφόσον το διάλυμα ανασυρθεί από τα μη ανοιγμένα φιαλίδια.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια στο διάλυμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enrylaze

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένο crisantaspase. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg ανασυνδυασμένου crisantaspase σε διάλυμα 0,5 mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι διένυδρη τρεαλόζη, χλωριούχο νάτριο (βλ. παράγραφο 2, «Το Enrylaze περιέχει νάτριο»), υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), όξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, πολυσορβάτη 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Enrylaze και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Enrylaze είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα για ένεση/έγχυση, χωρίς σωματιδιακό υλικό.

Ένα κουτί περιέχει 3 γυάλινα φιαλίδια και κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,5 mL διαλύματος για ένεση/έγχυση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin 4

D04 E5W7

Ιρλανδία

Τηλ.: +353 1 968 1631

Email: medinfo-int@jazzpharma.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.