

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enrylaze'i süste-/infusioonilahus, 10 mg / 0,5 ml.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 0,5 ml 10 mg rekombinantse krisantasmaasi* lahust

Aminohapete järjestus on identne *Erwinia chrysanthemi* loodusliku L-asparaginaasi (ehk krisantasmaasi) järjestusega.

In vitro aktiivsuse analüüs näitas, et 1 mg rekombinantset krisantasmaasi on samaväärne ligikaudu 1000 U loodusliku krisantasmaasiga. See tulemus on kooskõlas kliiniliste uuringute *in vivo* võrdlustega. Seerumi asparaginaasi aktiivsuse (SAA) ekspositsioonid (C_{max} , kontsentratsioon 48 tunni ja 72 tunni järel ning AUC) on tervetel isikutel intravenoossel või intramuskulaarsel manustamisel võrreldavad 25 mg/m² rekombinantse krisantasmaasi ja 25 000 U/m² loodusliku krisantasmaasi puhul.

* rekombinantne *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginaas, toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogiaga *Pseudomonas fluorescens*'is.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge kuni veiklev, värvitu kuni kollakas lahus, mille pH on: 7,0 ±0,5 ja osmolaalsus: 290...350 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Enrylaze on näidustatud mitme ravimiga keemiaravi skeemi ühe komponendina ägeda lümfoblastleukeemia (ÄLL) ja lümfoblastlümfoomi (LBL) raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel (1 kuu vanused ja vanemad), kellel on tekkinud ülitundlikkus või vaikne inaktiveerumine *E. coli*'st toodetud asparaginaasi suhtes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enrylaze'i peavad kirjutama välja ja manustama kasvajakasvatuste ravimite kasutamiskogemusega arstid ning meditsiinitöötajad. Enrylaze'i manustamisel peavad olema saadaval sobivad elustamisvahendid ja muud anafülaksia raviks vajalikud vahendid.

Annustamine

Enrylaze'i soovitatav annus on

- Iga 48 tunni järel

- 25 mg/m² intramuskulaarselt või intravenoosselt
- või
- esmaspäeval/kolmapäeval/reedel
 - 25 mg/m² intramuskulaarselt esmaspäeval ja kolmapäeval ja 50 mg/m² intramuskulaarselt reedel; või
 - 25 mg/m² intravenoosselt esmaspäeval ja kolmapäeval ja 50 mg/m² intramuskulaarselt reedel või
 - 25 mg/m² intravenoosselt esmaspäeval ja kolmapäeval ja 50 mg/m² intravenoosselt reedel.

Soovitav premedikatsioon

Infusiooniga seotud reaktsiooni / ülitundlikkusreaktsiooni tekkimise riski ja raskuse vähendamiseks tuleb kaaluda patsientidele premedikatsioonina paratsetamooli, H1 retseptori blokaatori ja H2 retseptori blokaatori manustamist 30...60 minutit enne manustamist, kui Enrylaze'i manustatakse intravenoosselt.

Soovitav jälgimine

Asparaginaasi aktiivsus võib individuaalselt varieeruda, seepärast tuleks SAA jälgida. Kui ravimit manustatakse iga 48 tunni järel, tuleb asparaginaasi minimaalset aktiivsust mõõta 48 tunni möödumisel annusest. Annustamisel esmaspäev/kolmapäev/reede graafikus tuleb SAA-d mõõta 72 tundi pärast reedest annust ja enne järgmise esmaspäevase annuse manustamist. Seejärel tuleb anntamisskeemi või manustamisviisi individuaalselt kohandada (vt lõik 4.4).

Ravi võib kohandada täiendavalt ka kohalike ravijuhendite järgi.

Enrylaze'i annus manustatakse mg/m² ja mitte ühikutes/m², nagu kasutatakse teiste asparaginaasi preparaatide puhul. Enrylaze ei ole ravikuuri lõpetamiseks asendatav krisantasmaasi sisaldavate ravimitega.

Eirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Patsientidel, kelle üldbilirubiini sisaldus tõuseb ≤ 3 korda üle normi ülempiiri (ULN), ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kui üldbilirubiini sisaldus on ravi ajal > 3 korda kuni ≤ 10 korda üle normi ülempiiri, tuleb ravi Enrylaze'iga katkestada ja pärast selle lahenemist võib ravi jätkata. Raskel juhul (üldbilirubiini sisaldus > 10 korda üle normi ülempiiri) tuleb ravi lõpetada ja seda ravi patsiendil enam mitte kasutada (vt lõik 4.4).

Olemasoleva kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiini sisaldus tõuseb $> 1...3$ korda üle normi ülempiiri või ASAT kõrgem kui normi ülempiir) ei ole annuse kohandamine vajalik. Olemasoleva raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta puuduvad piisavad andmed, mis toetaksid annustamissoovitust.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta ei ole annustamissoovituse tegemiseks piisavalt andmeid.

Lapsed

Annuse kohandamine lastel ei ole vajalik.

Ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 kuu ei ole veel tõestatud.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Manustamisviis

Enrylaze on ette nähtud intramuskulaarseks ja/või intravenoosseks kasutamiseks.

Intramuskulaarseks kasutamiseks tuleb piirata Enrylaze'i maht ühel süstimiskohal patsientidel kehapindalaga > 0,5 m² 2 ml-ga ja patsientidel kehapindalaga < 0,5 m² piirata maht 1 ml-ga. Kui manustatav maht on mainitud piirmäärdest suurem, tuleb kasutada mitut süstekohta.

Intravenoosseks infusiooniks on soovitatav manustada annus 2 tunni jooksul.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised intravenoosseks infusiooniks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Anamneesis rasked ülitundlikkusreaktsioonid toimeaine suhtes.
- Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Raske pankreatiit.
- Varasem raske pankreatiit ravi ajal asparaginaasiga.
- Raske tromboos varasema ravi ajal asparaginaasiga.
- Rasked veritsusnähud varasema ravi ajal asparaginaasiga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kliiniline jälgimine

Asparaginaasi aktiivsus

SAA varieerub patsientidel oluliselt, kui ravi manustatakse intravenoosselt. Optimaalne SAA sisaldus on $\geq 0,1$ U/ml; kui seda ei järgita, tuleb annustamisskeemi individuaalselt kohandada. Enrylaze'i intravenoossel manustamisel esmaspäev/kolmapäev/reede graafikus tuleb SAA sisaldust mõõta 72 tundi pärast reedest annust ja enne järgmist esmaspäevast manustamist. Kui SAA sisaldusi $\geq 0,1$ U/ml ei täheldata, tuleb kaaluda Enrylaze'i intramuskulaarset manustamist või üleminekut 48-tunnisele (intravenoossele või intramuskulaarsele) annustamisintervallile. Kui SAA sisaldusi jälgitakse Enrylaze'i intravenoossel manustamisel 48-tunniste intervallidega ja SAA sisaldusi $\geq 0,1$ U/ml ei täheldata, tuleb kaaluda intramuskulaarset manustamist (vt lõik 4.2).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Patsientidel on esinenud kliinilistes uuringutes pärast Enrylaze'i kasutamist 3. ja 4. astme ülitundlikkusreaktsioone (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Intravenoossel manustamisel võib ülitundlikkusreaktsioone esineda sagedamini kui intramuskulaarsel manustamisel.

Raskete allergiliste reaktsioonide tekkimise riski tõttu peavad Enrylaze'i manustamisel olema saadaval elustamisseadmed ja muud vajalikud vahendid anafülaksia raviks. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb patsiendi ravi Enrylaze'iga lõpetada (vt lõik 4.3).

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes on Enrylaze'iga ravitud patsientidel esinenud pankreatiiti (vt lõik 4.8). Diagnoosimiseks tuleb pankreatiidiga seotud sümptomitega patsiente hinnata.

Patsientidel, kellel tekib nekrotiseeriv või hemorraagiline pankreatiit, tuleb Enrylaze'i kasutamine lõpetada.

Kui lipaasi või amülaasi sisaldus suureneb > 2 korda üle normi ülempiiri või tekib sümptomaatiline pankreatiit, tuleb Enrylaze'i kasutamine katkestada, kuni sisalduste suurenemine taandub ja sümptomid leevenevad. Pärast pankreatiidi taandumist võib ravi Enrylaze'iga jätkata.

Glükoosi talumatus

Kliinilistes uuringutes Enrylaze'i kasutanud patsientidel on esinenud glükoosi talumatuse juhtumeid (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb glükoosisisaldust jälgida enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal. Hüperglükeemiaga patsientidele tuleb vajaduse korral manustada insuliinravi.

Hüübimishäired

Ravi ajal L-asparaginaasiga on esinenud tromboosi- ja veritsemisnähte, sealhulgas sagitaalsiinuse tromboosi ja kopsuarteri trombembooliat. Tromboosi- või veritsemisnähu korral tuleb ravi Enrylaze'iga katkestada kuni sümptomite kadumiseni; pärast nende kadumist võib ravi Enrylaze'iga jätkata.

Hepatotoksilisus

Kliinilistes uuringutes saadud kogemuste kohaselt võib Enrylaze'i sisaldav ravi põhjustada hepatotoksilisust (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida hepatotoksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes. Enne ravi ja vastavalt kliinilisele vajadusele ravi ajal Enrylaze'iga tuleb jälgida bilirubiinisaldust ja transaminaaside aktiivsust. Raske toksilisuse korral maksale tuleb ravi Enrylaze'iga katkestada ja tagada toetav ravi.

Neurotoksisus

Ravi ajal ükskõik millise asparaginaasiga võib tekkida kesknärvisüsteemi toksilisus, sealhulgas entsefalopaatia, krampihood ja kesknärvisüsteemi depressioon, samuti posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (PRES).

Ravi ajal asparaginaasiga võib PRES-i harva esineda. Sellele sündroomile on iseloomulikud magnetresonantsuuringul (MRT) avastatavad pöörduvad (mõnest päevast mõne kuuni) kahjustused/tursed, eelkõige aju posterioorses piirkonnas. PRES-i põhilised sümptomid on vererõhu tõus, krampihood, peavalu, vaimse seisundi muutused ja äge nägemiskahjustus (eelkõige kortikaalne pimedus või homonüümne hemianopsia).

Ei ole teada, kas PRES-i põhjustavad asparaginaas, samaaegne ravi või olemasolevad haigused. PRES-i ravitakse sümptomaatiliselt, sealhulgas meetmetega võimalike krampihoogude raviks. Vajalikuks võib osutuda samaaegselt manustatavate immunosupressiivsete ravimitega ravi lõpetamine või annuse vähendamine. Tuleb konsulteerida ka eriarstiga.

Rasestumisvastased vahendid

Ravi ajal Enrylaze'iga ja 3 kuu jooksul pärast ravi tuleb kasutada rasestumisvastaseid vahendeid. Naistele tuleb teha enne ravi alustamist Enrylaze'iga ka rasedustest. Kuna suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ja Enrylaze'i vahelisi koostoimeid ei saa välistada, peavad fertiilses eas patsiendid kasutama ravi ajal efektiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Üldiselt

Asparaginaasi manustamisel tuleb võtta arvesse võimalikke koostoimeid ravimitega, mille farmakokineetikat või farmakodünaamikat mõjutavad asparaginaasi poolt esilekutsutavad muutused maksafunktsioonis või plasmavalkude sisalduses. Asparaginaas võib suurendada teiste ravimite toksilisust oma toime tõttu maksafunktsioonile.

Vinkristiin

Asparaginaasi manustamist samaaegselt vinkristiiniga või vahetult enne seda võib seostada vinkristiini toksilisuse suurenemisega. Asparaginaas inhibeerib vinkristiini kliirensit maksas.

Metotreksaat, tsütarabiin

Mittekliiniliste andmete kohaselt nõrgendab L-asparaginaasi eelnev või samaaegne manustamine metotreksaadi ja tsütarabiini toimet. L-asparaginaasi manustamine pärast metotreksaati või tsütarabiini tekitab sünergilise toime. Kuid järjestusest oleneva L-asparaginaasi manustamise kliiniline toime metotreksaadi ja tsütarabiini efektiivsusele ei ole teada.

Glükokortikoidid

Asparaginaasi manustamine koos glükokortikoididega (nt prednisoon) või enne neid võib muuta hüübimisparameetreid, näiteks fibrinogeeni ja antitrombiin III sisaldusi vähendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Mehed ja naised peavad Enrylaze'iga keemiaravi ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna aeg pärast ravi asparaginaasiga, millal on ohutu rasestuda või last eostada, ei ole teada, tuleb meestel ja naistel kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid vähemalt 3 kuud pärast ravi lõpetamist. Kuna suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ja Enrylaze'i vahelisi kaudseid koostoimeid ei saa välistada, peavad fertiilses eas naised kasutama ravi ajal efektiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Rasedus

Rekombinantse krisantasmaasi kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Uuringute põhjal *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginaasi kasutamise kohta tiinetel loomadel võib rekombinantne krisantasmaas rasedale naisele manustamisel embrüot ja loodet kahjustada (vt lõik 5.3).

Fertiilses eas naistel tuleb teha enne ravi alustamist Enrylaze'iga rasedustest. Enrylaze'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi ja sellega on potentsiaalne risk lootele põhjendatud. Ravimi kasutamisel raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal Enrylaze'iga, tuleb naist teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas rekombinantne krisantasmaas eritub rinnapiima. Potentsiaalsete raskete kõrvaltoimete tekkimise riski tõttu rinnaga toidetavatel imikutel tuleb emadel soovitada mitte imetada last ravi ajal Enrylaze'iga ja kahe nädala jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Andmed rekombinantse krisantasmaasi mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringus rottidel *Erwinia chrysanthemi* krisantasmaasi kasutamisega toimeid emas- või isasloomade fertiilsusele ei esinenud (piirväärtused inimesel saavutatavate kontsentratsioonide suhtes < 1) (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Enrylaze mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. See mõju põhineb kõrvaltoimetel, mis võivad ravi ajal tekkida (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilises uuringus esines raskeid kõrvaltoimeid 59%-l Enrylaze'i kasutanud patsientidest. Kõige sagedamad rasked kõrvaltoimed olid febrilne neutropeenია (29%), palavik (10%), oksendamine (8%), sepsis (7%), ülitundlikkus ravimi suhtes (6%), iiveldus (6%) ja pankreatiit (5%).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid aneemia (52%), oksendamine (49%), trombotsütopeenია (42%), neutropeenია (41%), iiveldus (38%), febrilne neutropeenია (32%), väsimus (32%), palavik (32%), isu vähenemine (29%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (29%), kõhuvalu (27%), vere valgeliblede arvu vähenemine (27%), peavalu (25%), kõhulahtisus (22%) ja lümfotsüütide arvu vähenemine (20%).

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed allpool tabelis 1 on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on tuvastatud patsientide põhjal (n = 228), kes said Enrylaze'i 6 annust koos mitmest ravimist koosneva keemiaravi skeemiga. Teatavad allpool loetletud kõrvaltoimed, näiteks luuüdi supressioonist tulenevad reaktsioonid ning infektsioonid, on teadaolevalt seotud mitmest ravimist koosnevate keemiaravi skeemidega ning Enrylaze'i panus nende tekkimisse ei ole selge. Kõrvaltoimete üksikjuhtudel võis oma mõju olla ka raviskeemi teistel ravimitel.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmituses on kõrvaltoimed esitatud kahaneva tõsiduse järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed Enrylaze'i koos mitmest ravimist koosneva keemiaraviga kasutanud patsientidel (uuring JZP458-201)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia, trombotsütopeenია, neutropeenია, febrilne neutropeenია
Immuunsüsteemi häired	Väga sage	Ülitundlikkus ravimi suhtes
	Sage	Anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Isu vähenemine, hüperglükeemia, hüpoalbumineemia
	Sage	Hüpertriglütserideemia, hüpopglükeemia, hüperammoneemia
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Ärevus
	Sage	Ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Ülemise sagitaalsiinuse tromboos
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
	Aeg-ajalt	Jugulaarveeni tromboos, süvaveeni tromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Kopsuarterite trombemboolia
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus

	Sage	Pankreatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Makulopapuloosne lööve, sügelus, lööve, nõgestõbi, erütematoosne lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, palavik
	Sage	Valu süstekohal, reaktsioon süstekohal
Uuringud	Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, kehakaalu langus, vere bilirubiinisalduse suurenemine
	Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, vere fibrinogeenisalduse vähenemine, antitrombiin III sisalduse vähenemine,
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Väga sage	Põrutus
	Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Enrylaze'i kliinilises uuringus esines kõrvaltoimetena ülitundlikkusreaktsioone. Ülitundlikkust ravimi suhtes esines 11%-l ning see oli raske 8%-l patsientidest. Anafülaktilist reaktsiooni esines 2%-l ning see oli kõigil patsientidel raske. Kokkuvõttes esines ülitundlikkusreaktsioone sagedamini patsientidel, kellele manustati Enrylaze'i intravenoosselt. Ravi katkestamist põhjustanud ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus oli 10% (vt lõik 4.4).

Pankreatiit

Enrylaze'i kliinilises uuringus esines pankreatiidi juhtumeid, sealhulgas eluohtlikke juhtumeid. Pankreatiidi esinemissagedus oli 7%, raskete pankreatiidi juhtude esinemissagedus oli 5%, eluohtliku pankreatiidi esinemissagedus oli 1%. Ühel patsiendil tekkis pärast ägedat pankreatiiti pankrease pseudotsüst, mis kadus järelnähtudeta. Ravi katkestamist põhjustanud pankreatiidi esinemissagedus oli uuringus JZP458-201 5% (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud ja muud erirühmad

Kuigi üle 25 aasta vanuste täiskasvanute ohutusprofiili ei ole uuritud, on mõningaid kõrvaltoimeid, nagu hepatotoksilisus, tromboos ja pankreatiit, esinenud teisi asparaginaase kasutanud ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanutel sagedamini kui lastel.

Immunogeensus

Andmete kohaselt on krisantaspasil vähe ristreaktiivsust teiste *E. coli*'st valmistatud asparaginaasidega või see puudub.

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, võib tekkida immunogeensus. Immunogeensusu analüüsid olenevad suuresti analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest ning neid võivad mõjutada mitu tegurit, nagu analüüsi meetodika, proovide käsitlemine, proovi võtmise aeg, samaaegne ravi ja olemasolev haigus. Neil põhjustel võib Enrylaze'i vastaste antikehade esinemissageduse võrdlemine teiste ravimite vastaste antikehade esinemissagedusega olla eksitav.

Enrylaze'i kas intramuskulaarse süstina (n = 167) või intravenoosse infusioonina (n = 61) saanud patsientide analüüs näitas, et 116 (51%) patsienti 228-st olid kinnitatult positiivsed Enrylaze'i-vastaste antikehade suhtes, 8 (7%) neist olid ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed enne 1. annust.

Kokku 23 (20%) patsiendil, kellel olid ravimivastased antikehad, tekkisid ülitundlikkusreaktsioonid, neist 6-l (5%) olid neutraliseerivad antikehad. Seitsmel 112-st ravimivastaste antikehade suhtes negatiivsest patsiendist (6%) tekkis ülitundlikkusreaktsioon.

Ravikuuri ajal olid 73 (63%) patsienti vähemalt ühel korral ravimivastaste antikehade suhtes negatiivsed.

Intravenoosne infusioon

- Kokku 34 (56%) patsienti leiti olevat ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed.
- 1 patsient oli ravimivastaste antikehade suhtes positiivne enne 1. annust.
- 33 patsiendil tekkisid Enrylaze'i vastased antikehad pärast Enrylaze'i manustamist. Neist 18 patsienti olid uuringu jooksul vähemalt ühel korral ravimivastaste antikehade suhtes negatiivsed.
- 12 (35%) patsiendil tekkisid uuringu ajal ülitundlikkusreaktsioonid ja neist kahel patsiendil olid neutraliseerivad antikehad. Neljal 27-st ravimivastaste antikehade suhtes negatiivsest patsiendist (15%) tekkis ülitundlikkusreaktsioon.

Intramuskulaarne süstimine

- Kokku 82 (49%) patsienti leiti olevat ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed.
- 7 patsienti olid ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed enne 1. annust.
- 75 patsiendil tekkisid Enrylaze'i vastased antikehad pärast Enrylaze'i manustamist. Neist 55 patsienti olid uuringu jooksul vähemalt ühel korral ravimivastaste antikehade suhtes negatiivsed.
- 11 (13%) patsiendil tekkisid ülitundlikkusreaktsioonid ja neist 4 patsiendil tekkisid neutraliseerivad antikehad. Ravimivastaste antikehade suhtes negatiivsetest patsientidest seitsmel 85-st (8%) tekkis ülitundlikkusreaktsioon.

Ravimivastaste antikehade olemasolu ei näi olevat korrelatsioonis ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisega. Asparaginaasi aktiivsust seerumis need kohalduvatel ravimivastaste antikehade suhtes positiivsetel patsientidel ei mõjutanud, sest SAA aktiivsused püsisid neil 1. kuuri ajal kõigis saadaval olnud 48 ja 72 tunni ajapunktides $\geq 0,1$ U/ml. Mõju Enrylaze'i farmakokineetikale ei täheldatud ning ravimivastaste antikehade olek ei leitud olevat populatsiooni farmakokineetika analüüsis oluline tegur.

Lapsed

Enamik uuringus JZP458-201 osalenud patsientidest olid < 18 aasta vanused lapsed 197/228 (86%), mistõttu kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskuse võrdlemine nende andmetega teistes vanuserühmades ei ole sobiv.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste sümptomitega Enrylaze'i üleannustamise juhtudest ei ole teatatud ja spetsiaalne antidoot puudub. Ravi on sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakavastased ained ATC-kood: L01XX02.

Toimemehhanism

Asparaginaas on ensüüm, mis katalüüsib aminohappe L-asparagiini konverteerumist L-asparagiinhappeks ja ammoniaagiks. Enrylaze'i farmakoloogiline toime põhineb leukeemiarakkude hävitamises asparagiini eemaldamise teel vereplasmast. Leukeemiarakud, milles asparagiini süntetaas on madala ekspressioonitasemega, on vähem võimelised asparagiini sünteesima ning sõltuvad seetõttu ellujäämisel eksogeensest asparagiini allikast.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Enrylaze'i efektiivsus ja ohutus määrati kindlaks kliinilistes uuringutes, avatud kaheosalises, mitme kohordiga, mitme uuringukeskusega, mitme ravimiga keemiaravi uuringus, milles raviti 228 täiskasvanud patsienti, kellel oli äge lümfoblastleukeemia või lümfoblastlümfoom ning kellel oli tekkinud ülitundlikkus pika toimeajaga *E. coli*'st toodetud asparaginaaside suhtes. Patsientide mediaanne vanus oli 10 aastat (vahemikus 1 kuni 25 aastat).

Varasem ravi pika toimeajaga *E. coli*'st toodetud asparaginaasiga oli kõigi patsientide puhul ravi pegaspargaasiga, välja arvatud ühel patsiendil, kes oli kasutanud teist tüüpi *E. coli*'st toodetud asparaginaasi. Uuringus JZP458-201 oli tekkinud 190 (83%) patsiendil ülitundlikkus (≥ 3 . aste) pika toimeajaga *E. coli*'st valmistatud asparaginaaside suhtes, 15 (7%) patsiendil tekkis vaikne inaktiveerumine ja 23 (10%) patsiendil tekkis allergiline reaktsioon koos inaktiveerumisega. Enrylaze'i kuuride arv oli 1 kuni 15.

Patsientidele manustati Enrylaze'i 6 annust, kas intramuskulaarselt 25 mg/m² või 37,5 mg/m² kolm korda nädalas (esmaspäeval/kolmapäeval/reedel) või 25 mg/m² esmaspäeval ja kolmapäeval, seejärel 50 mg/m² reedel intravenoosse infusioonina või intramuskulaarse süstina iga patsiendi ravikavas veel ettenähtud *E. coli*'st toodetud asparaginaasi annuse asemel.

Efektiivsuse kindlaksmääramisel lähtuti seerumi asparaginaasi aktiivsuse madalaimate sisalduste (*nadir serum asparaginase activity*, NSAA) $\geq 0,1$ U/ml saavutamise ja säilitamise tõestamisest. Madalaim asparaginaasi aktiivsus seerumis $\geq 0,1$ U/ml oli korrelatsioonis asparagiini eemaldamisega, mille põhjal võib prognoosida kliinilist efektiivsust (vt lõik 5.2).

Kliinilistes uuringutes näidustatud annustamisskeemide puhul täheldatud NSAA sisaldused on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes täheldatud NSAA sisaldused $\geq 0,1$ U/ml

Ajapunkt	intramuskulaarselt 25 (E, K)/ 50 (R) mg/m ²	intravenoosselt 25 (E, K)/ 50 (R) mg/m ²
Viimased 48 tundi	95,9% [90,4%, 100,0%]	89,8% [82,1%, 97,5%]
Viimased 72 tundi	89,8% [81,3%, 98,3%]	40,0% [26,4%, 53,6%]

E, K = esmaspäeval, kolmapäeval;

E, K, R = esmaspäeval, kolmapäeval, reedel

Teised soovitatavad annustamisskeemid põhinevad farmakokineetika (*pharmacokinetic*, PK) interpoleerimisel ja ravivastuse määradel, mida täheldati väga sarnaste uuritud raviskeemide puhul

Lapsed

Kavandatud kehapiindalapõhiste annustamisskeemide järgimisel terapeutilise NSAA $\geq 0,1$ U/ml saavutamise tõenäosuses vanusest (1 kuust kuni 39 aastani) olenevaid kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Enrylaze'i PK määrati kindlaks SAA põhjal. Patsientidele manustati 6 annust Enrylaze'i eri annustes intramuskulaarselt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel või 25 mg/m² manustatuna intramuskulaarselt või intravenoosselt esmaspäeval ja kolmapäeval ja 50 mg/m² reedel algses ravikavas veel ettenähtud pika toimeajaga *E. coli*'st valmistatud asparaginaasi iga annuse asemel. Rekombinantse krisantaspäsi maksimaalne SAA (C_{max}) ning SAA ja aja kõveraallune pindala (AUC) suurenevad annusevahemikus 12,5 kuni 50 mg/m² ligikaudu proportsionaalselt. Rekombinantse krisantaspäsi minimaalne SAA 48 tundi ($C_{trough,48}$) või 72 tundi ($C_{trough,72}$) pärast viimast annust on esitatud kokkuvõtlikult tabelis 3.

Tabel 3. Enrylaze'i farmakokineetilised parameetrid SAA põhjal

Farmakokineetiline parameeter ^a	Geomeetriline keskmine (95% usaldusvahemik) pärast viimast annust			
	25/25/50 mg/m ² Esmaspäeval, kolmapäeval, reedel		25/25/50 mg/m ² Esmaspäeval, kolmapäeval, reedel	
	Intramuskulaarselt		Intravenoosselt	
$C_{trough,48}$ (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: $C_{trough,48}$: minimaalne SAA 48 tundi pärast viimast 25 mg/m² annust 1. tsükli; $C_{trough,72}$: minimaalne SAA 72 tundi pärast viimast 50 mg/m² annust 1. tsükli.

Imendumine

Rekombinantse krisantaspäsi mediaanne T_{max} on pärast intramuskulaarset manustamist 16 tundi. Keskmine absoluutne biosaadavus intramuskulaarsel manustamisel on 38%.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist on rekombinantse krisantaspäsi jaotusruumala geomeetriline keskmine (%CV) 1,75 l/m² (14%).

Biotransformatsioon

Rekombinantne krisantaspäsi metaboliseerub eeldatavalt kataboolsete teede kaudu väikesteks peptiidideks.

Eritumine

Pärast intravenooset manustamist on rekombinantse krisantaspäsi kliirensi geomeetriline keskmine (%CV) 0,14 l/h/m² (20%).

Poolväärtusaja geomeetriline keskmine (%CV) on pärast intravenooset manustamist 8,6 tundi (13%) ja pärast intramuskulaarset manustamist 18,8 tundi (11%).

Eriühmad

Neeru- või maksakahjustus

Enrylaze'iga seotud neeru- või maksakahjustusi ei ole spetsiaalselt uuritud.

Patsientidel, kelle üldbilirubiini sisaldus on ≤ 3 korda üle normi ülempiiri, ei ole annuse kohandamine vajalik ravi ajal. Enrylaze'i kasutamise kohta patsientidel, kelle üldbilirubiini sisaldus on > 3 korda

kuni ≤ 10 korda üle normi ülempiiri, on andmed piiratud.

Annuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kellel on olemasolev kerge või mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiini sisaldus > 1 kuni 3 korda üle normi ülempiiri või AST $>$ normi ülempiir). Patsientidel, kellel on olemasolev raske maksakahjustus, on andmed on annuse soovitusel toetamiseks ebapiisavad. Patsientidel, kellel on olemasolev kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus, on andmed on annuse soovitusel toetamiseks ebapiisavad.

Vanus, kehakaal, kehapiindala ja sugu

Enrylaze'i farmakokineetika ei olnud kehakaalul (9 kuni 131 kg) või sool (n = 138 mehed; n = 88 naised) põhinevaid kliiniliselt olulisi erinevusi pärast annuse kohandamist kehapiindalaga. Rekombinantse krisantaspäsi jaotusruumala ja kliirens kehapiindala suurenedes (0,44 kuni 2,53 m²) suurenevad.

Vanus mõjutab imendumise kiiruse konstanti, kusjuures noorematel uuringus osalejatel on imendumise kiiruse konstandi väärtus suurem, mistõttu T_{max} saavutatakse varem.

Rass

Mustanahalistel või afroameeriklastest patsientidel (n = 24) oli kliirens 25% väiksem, mis võib suurendada SAA ekspositsiooni võrreldes populatsiooni keskmise tasemega (n = 226). Afroameeriklaste rühmal ei ole annuse kohandamine vajalik. Hispaaniakeelsetest (n = 73) ja mittehispaaniakeelsetest (n=139) patsientide vahel kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud.

Neutraliseerivad antikehad

Nagu teistegi asparaginaasi preparaatide puhul, tuvastati korduval annustamisel spetsiifiliste neutraliseerivate antikehade tekkimine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Uuringus manustati rekombinantset krisantaspäsi intravenoosselt rottide rühmadele kuni 14 päeva järjest. Kõrvaltoimeid, mis olid tüüpilised asparaginaaside suhtes, täheldati eelnevalt ravimata loomadel kontsentratsioonidel, mis olid 3,6 korda suuremad maksimaalsetest kontsentratsioonidest inimesel.

Kartsinogeensuse, mutageensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole Enrylaze'iga läbi viidud.

Embrüo-loote arengu uuringutes rottidel ja küülikutel tekitas *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginaas emasloomal toksilisust, suurenenud resorptsioone, implantatsioonijärgseid tiinuse katkemisi, embrüo-loote toksilisust ja/või suuri arengu kõrvalekaldeid kliiniliselt täheldatud kontsentratsioonidest madalamatel kontsentratsioonidel (kontsentratsioonide piirväärtused < 1).

Rottide fertiilsuse ja pre- ja postnataalse arengu uuringutes *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginaasiga kõrvaltoimeid fertiilsusele ega arengule ei esinenud, kuid kontsentratsioonid olid kliiniliselt täheldatud kontsentratsioonidest madalamad (kontsentratsioonide piirväärtused < 1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trehaloosdihüdraat

Naatriumkloriid

Naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)

Dinaatriumvesinikfosfaat
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. See hõlmab ka teiste ravimite infundeerimist Enrylaze'iga sama infusioonisüsteemi kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Kasutusaegse stabiilsuse andmed

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui avamise/lahjendamise viis välistab mikrobioloogilise saastumise ohu. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Intramuskulaarne preparaat

Polüpropüleensüstlas sisalduvate intramuskulaarsete ravimpreparaatide keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 8 tunni jooksul toatemperatuuril (15 °C...25 °C) või 24 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C).

Intravenoosne preparaat

Intravenoossete ravimpreparaatide kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 12 tunni jooksul toatemperatuuril (15 °C...25 °C) või 24 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C). Säilitusajad algavad avamata viaalidest vajaliku mahu väljatõmbamisel. Säilivusaeg polüetüleenist sisevoodriga intravenoossetes kotis sisaldab manustamisajaga 2 tunni jooksul (vt lõik 6.6).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C) püstiasendis.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml I tüüpi selge borosilikaatklaasist viaal, suletud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega ja lilla plastkaanega.

Pakendi suurus: 3 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevaatusabinõud

Sobivust on tõestatud järgmiste materjalidega. Teisi materjale ei ole uuritud.

- Polüpropüleeni süstlad;
- PVC-st, polüolefiinist, polüamiidist ja etüleenvinüülatsetaadist intravenoosse infusiooni komplektid.

Valmistamisjuhised

- Määrake kindlaks konkreetse patsiendi kehapindalast olenev Enrylaze'i annus ja viaalide arv lõigu 4.2 kohaselt. Täielikuks annuseks võidakse vajada mitut viaali.
- Võtke vajalik arv Enrylaze'i viaale külmkapist välja.
 - Ärge viaale loksutage.
 - Iga viaali sisu tuleb kontrollida osakeste suhtes. Kui on näha osakesi ja/või kui vedelik viaalis ei ole selge, ei tohi seda viaali kasutada.
- Tõmmake vajalik kogus Enrylaze'i süstlasse.

Edasised sammud intravenoosse infusiooni ettevalmistamiseks

- Süstlas ettevalmistatud Enrylaze'i annust tuleb seejärel lahjendada infusioonikotis, mis sisaldab 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Intravenoosseks infusiooniks ettevalmistatud annus peab olema selge vedelik, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.
 - Kui intravenoosseks infusiooniks ettevalmistatud annuses täheldatakse osakesi, ei tohi lahust kasutada.
 - Mainitud säilivusaeg algab vajaliku koguse viaalist väljatõmbamisest (vt lõik 6.3).
 - 12- või 24-tunnine säilivusaeg sisaldab soovitatavat 2-tunnist infusiooni kestust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1747/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

AGC Biologics, Inc. (juriidiline nimi CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Taani

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enrylaze[®] süste-/infusioonilahus, 10 mg / 0,5 ml
rekombinantne krisantasma

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 0,5 ml 10 mg rekombinantse krisantasma lahust.

3. ABIAINED

Trehaloosdihüdraat, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks),
dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdiveinikfosfaatmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus
3 viali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarseks või intravenoosseks kasutamiseks.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida püstiasendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1747/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enrylaze® süste-/infusioonilahus, 10 mg / 0,5 ml
rekombinantne krisantaspas
i.v. või i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Enrylaze süste-/infusioonilahus, 10 mg / 0,5 ml rekombinantne krisantaspas

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Enrylaze ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enrylaze'i saamist
3. Kuidas Enrylaze'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enrylaze'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Enrylaze ja milleks seda kasutatakse

Enrylaze sisaldab toimeainena rekombinantset krisantaspasasi. See on ravim, mida kasutatakse koos teiste ravimitega ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) ja lümfoblastlümfoomi (LBL) raviks. Enrylaze'i võib manustada patsientidele vanuses 1 kuud või vanemad.

Enrylaze sisaldab laboris rekombinantse DNA tehnoloogia abil valmistatud valku. See valk toimib, vähendades valgu, mida nimetatakse asparagiiniks, kogust. Seda valku vajavad ellujäämiseks ALL- ja LBL-vähirakud.

2. Mida on vaja teada enne Enrylaze'i saamist

Teile ei tohi Enrylaze'i manustada

- kui teil tekib Enrylaze'ile raske allergiline reaktsioon;
- kui teil tekib selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline reaktsioon;
- kui teil on praegu raske pankreatiit (pankrease põletik);
- kui teil on olnud pärast ravi asparaginaasi sisaldavate ravimitega raske pankreatiit;
- kui teil on tekkinud pärast ravi asparaginaasi sisaldavate ravimitega raskeid verehüübeid;
- kui teil on tekkinud pärast ravi asparaginaasi sisaldavate ravimitega raskeid veritsemisnähte.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enrylaze'i saamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Enrylaze'iga võib tekkida järgmisi probleeme:

- rasked allergilised reaktsioonid, mis võivad olla eluohtlikud. Haigla tagab valmisoleku võimalikele allergilistele reaktsioonidele, mis võivad ravi ajal tekkida;

- pankrease põletik. Pankreatiidi nähtudeks võivad olla ebamugavustunne või valu kõhu- või seljapiirkonnas, millest peate kohe oma arstile teatama.
- muutused keha võimes veresuhkru taset reguleerida. Arst peab ravi ajal teie glükoosisisaldusi jälgima ja vajaduse korral insuliini manustama;
- ebatavalised veritsemisnähud või verehüübed. Ükskõik kumma nähu tekkimisel arst katkestab teie ravi kuni nende möödumiseni;
- maksaga seotud probleemid. Arst jälgib teid maksaga seotud probleemide tekkimise suhtes ja vajaduse korral ravib teid;
- kesknärvisüsteemi toksilisus, näiteks krampihood ja neuroloogilise funktsiooni halvenemine. Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi korral (millele on iseloomulikud peavalu, segasus, krampihood ja nägemise halvenemine) võib osutuda vajalikuks kasutada vererõhku langetavaid ravimeid ja krampihoo korral epilepsiaravimeid.

Jälgimine ravi ajal Enrylaze'iga

Teid jälgitakse ravi ajal ja pärast ravi Enrylaze'iga järgmiste nähtude suhtes:

- allergilised reaktsioonid;
- pankrease ja maksa funktsioon;
- veresuhkru sisaldused.

Muud ravimid ja Enrylaze

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eelkõige teatage oma arstile või apteekrile, kui olete kasutanud või kasutate järgmisi ravimeid:

- metotreksaat või tsütarabiin, mida kasutatakse vähivavis. Nende ravimite kasutamine vahetult enne Enrylaze'i võib suurendada nende toimet;
- vinkristiin, mida kasutatakse vähivavis. Vinkristiini kasutamine koos Enrylaze'iga võib suurendada vinkristiini toksilisust;
- glükokortikoidid, mida kasutatakse põletikuvastaste ravimitena. Nende ravimite kasutamine vahetult enne Enrylaze'i võib suurendada verehüüvete tekkimist.

Rasedus

Enrylaze'i ei tohi kasutada raseduse ajal ning naised peavad veenduma enne ravi alustamist, et nad ei oleks rasedad. Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

Ravi ajal Enrylaze'iga ja kahe nädala jooksul pärast ravi ei tohi imetada, sest see võib rinnaga toidetavat last ohustada.

Pere planeerimine

Naised ja mehed peavad kasutama ravi ajal Enrylaze'iga ja 3 kuu jooksul pärast Enrylaze'i viimast saamist rasestumisvastast vahendit ja vältima lapse eostamist. Enrylaze'iga ravi ajal ei soovitata naistel kasutada hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Naised peavad enne ravi alustamist tegema rasedustesti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enrylaze võib tekitada teil iiveldust ja peavalu. See võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Enrylaze sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Enrylaze'i manustatakse

Teie arst määrab teile manustatava annuse ja kas seda manustatakse infusiooni teel veeni või süstina lihasesse. Teile võidakse enne Enrylaze'i kasutamise alustamist manustada ka teisi ravimeid, nagu paratsetamool H1 ja H2 blokaator.

Annus ja selle manustamisviis võivad oleneda teie konkreetsest seisundist, kehapindalast ja ravivastusest.

Kui teile manustatakse Enrylaze'i veenidesse, manustatakse seda 2 tunni jooksul. Kui teile manustatakse Enrylaze'i lihasesse, võib kasutada mitut süstekohta.

Kui arvate, et teile on manustatud Enrylaze'i rohkem, kui ette nähtud

Mure korral pidage kohe nõu oma arsti või ükskõik millise tervishoiutöötajaga.

Kui arvate, et teil on Enrylaze'i annus vahele jäänud

Mure korral pidage kohe nõu oma arsti või ükskõik millise tervishoiutöötajaga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enrylaze'iga ravitud patsientidel esines järgmisi kõrvaltoimeid.

Tõsised kõrvaltoimed

Õelge kohe arstile, kui teil tekivad:

Allergilise reaktsiooni sümptomid, sealhulgas näoturse, õhupuudus, õietolmuallergia taolised sümptomid, lööve, külmavärinad, vilistav hingamine, õhetus, oksendamine ja kõrge või madal vererõhk. Rasketel juhtudel võib tekkida ka anafülaksia (äkiline raske allergiline reaktsioon koos hingamisraskuse, turse, peapööritustunde, kiirete südamelöökid, higistamise ja teadvusekaoga).

Verehüüvete sümptomid (sealhulgas kopsude veresoontes), mis võivad ilmneda äkilise õhupuudusena, valuna rinnus või vere väljakõhimisena, ja aju veresoontes, mis võivad ilmneda selliste sümptomitega, nagu nõrkus/tuimus, krambihood, kõnehäired või tugev peavalu.

Pakreatiidi sümptomid, sealhulgas kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, seljavalu või isutus.

Muud kõrvaltoimed

Õelge kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmine kõrvaltoime:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- allergiline reaktsioon, sealhulgas lööve, sügelus ja nõgestõbi
- infektsioonid
- vere punaliblede väike arv (aneemia)
- vereliistakute väike arv (trombotsütopeenia)
- vere valgeliblede väike arv (vere valgeliblede arvu vähenemine)
- väike neutrofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis võitlevad nakkuste vastu) arv (neutropeenia)
- vere valgeliblede (neutrofiilide) väike arv koos infektsioonist tingitud palavikuga (febriilne neutropeenia)
- lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis võitlevad nakkuse vastu) väike arv (lümfotsüütide arvu vähenemine)
- kõhuvalu
- kõhulahtisus

- iiveldus
- oksendamine
- väsimus
- palavik (pürekсія)
- kõrge veresuhkru sisaldus (hüperglükeemia)
- jäsemevalu (valu jäsemetes)
- kaalulangus
- peavalu
- vähenenud söögiisu
- maksafunktsiooni analüüsi kõrvalekalle (transaminaaside aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine)
- albumiini (verevalu) sisalduse vähenemine (hüpoalbumineemia)
- ärevus
- verevalumid (põrutus)

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- veremürgitus (sepsis)
- äkiline, raske allergiline reaktsioon koos hingamisraskuse, turse, peeringluse, kiire südametegevuse, higistamise ja teadvuse kaotusega (anafülaktiline reaktsioon)
- nahalööve, mida iseloomustavad lamedad ebahühtlast värvi laigud (maakulid) ja kõrgemad punased punnid (paapulid) (makulopapuloosne lööve)
- nahalööve koos punetuse ja põletikuga (erütematoosne lööve)
- nõgestõbi (urtikaaria)
- sügelev nahk (sügelus)
- pankrease põletik (pankreatiit)
- valu süstekohal
- reaktsioon süstekohal
- infusiooniga seotud reaktsioonid
- vere hüübimisfaktori ebanormaalne tase (pikenenud aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg, antitrombiin III sisalduse vähenemine, vere fibrinogeenisisalduse vähenemine)
- neerufunktsiooni häired (vere kreatiniinisalduse suurenemine)
- madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- verehüübed, sealhulgas kopsude ja aju veresoontes
- ärritus
- peeringlus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- tromb peaaegu veenis (ülemise sagitaalse siinuse tromboos)
- tromb kaelaveenis (jugulaarveeni tromboos)
- tromb jäseme veenides (süvaveeni tromboos)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enrylaze'i säilitatakse

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast EXP.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida avamata viaale külmkapis (2 °C...8 °C) püstiasendis. Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast annuse ettevalmistamist süstlas võib Enrylaze't hoida kuni 8 tundi toatemperatuuril (15 °C...25 °C) või 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C).

Pärast lahjendamist intravenoosses kotis võib Enrylaze'i säilitada kuni 12 tundi toatemperatuuril (15 °C...25 °C) või 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C). Säilivusaeg algab pärast lahuse avamata viaalidest väljatõmbamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate lahuses osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enrylaze sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne krisantasma. Iga viaal sisaldab 10 mg rekombinantset krisantasmaasi 0,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on trehaloosdihüdraat, naatriumkloriid (vt lõik 2 „Enrylaas sisaldab naatriumi“), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Enrylaze välja näeb ja pakendi sisu

Enrylaze on selge kuni kollakas süste-/infusioonilahus, mis tahkeid osakesi ei sisalda.

Ühes karbis on 3 klaasviaali, igas 0,5 ml süste-/infusioonilahust.

Müügiloo hoidja ja tootja

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin 4

D04 E5W7

Iirimaa

Tel: +353 1 968 1631

E-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Infoleht on viimati uuendatud:

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.