

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Enrylaze 10 mg/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 0,5 ml otopine s 10 mg rekombinantne krizantaspaze*.

Slijed aminokiselina je identičan nativnoj L-asparaginazi iz *Erwinia chrysanthemi* (također poznata kao krizantaspaza).

Ispitivanje aktivnosti *in vitro* pokazalo je da 1 mg rekombinantne krizantaspaze iznosi približno 1000 U nativne krizantaspaze, što je u skladu s *in vivo* usporedbama iz kliničkih ispitivanja. Pokazalo se da su izloženosti aktivnosti asparaginaze u serumu (engl. *serum asparaginase activity*, SAA) (C_{max} , koncentracija nakon 48 h i 72 h i AUC) usporedive za 25 mg/m² rekombinantne krizantaspaze i 25 000 U/m² nativne krizantaspaze, kada se primjenjuju intravenski ili intramuskularno u zdravih ispitanika.

*rekombinantna L-asparaginaza iz *Erwinia chrysanthemi* proizvedena u *Pseudomonas fluorescens* pomoću tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra do opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina s pH od $7,0 \pm 0,5$ i osmolalnosti: 290 – 350 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Enrylaze je indiciran kao komponenta kemoterapijskog režima s više lijekova za liječenje akutne limfoblastične leukemije (ALL) i limfoblastičnog limfoma (LBL) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 mjesec naviše) koji su razvili preosjetljivost ili tihiu inaktivaciju na asparaginazu proizvedenu u *E. coli*.

4.2 Doziranje i način primjene

Enrylaze trebaju propisati i primijeniti liječnici i zdravstveno osoblje s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova. Prilikom primjene lijeka Enrylaze mora biti dostupna odgovarajuća oprema za oživljavanje i druga sredstva potrebna za liječenje anafilaksije.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Enrylaze je:

- Svakih 48 sati
 - 25 mg/m² intramuskularno ili intravenski

ili

- ponedjeljak/srijeda/petak
 - 25 mg/m² intramuskularno u ponedjeljak i srijedu, a 50 mg/m² intramuskularno u petak; ili
 - 25 mg/m² intravenski u ponedjeljak i srijedu, a 50 mg/m² intramuskularno u petak; ili
 - 25 mg/m² intravenski u ponedjeljak i srijedu, a 50 mg/m² intravenski u petak

Preporučena premedikacija

Treba razmotriti premedikaciju bolesnika paracetamolom, blokatorom H1 receptora i blokatorom H2 receptora 30 – 60 minuta prije primjene lijeka Enrylaze kada se daje intravenski da bi se smanjio rizik i težina reakcije povezane s infuzijom/reakcije preosjetljivosti.

Preporučeno praćenje

Aktivnost asparaginaze može se razlikovati među pojedincima, stoga je potrebno praćenje najnižeg SAA. Kada se primjenjuje svakih 48 sati, najniže mjerenje aktivnosti asparaginaze treba provesti 48 sati nakon primjene doze. Kod doziranja po rasporedu ponedjeljak/srijeda/petak, najniži SAA treba mjeriti 72 sata nakon doze u petak i prije primjene sljedeće doze u ponedjeljak. Raspored doziranja ili put primjene zatim se treba individualno prilagoditi (vidjeti dio 4.4).

Terapija se može dodatno prilagođavati prema lokalnim protokolima liječenja.

Doza lijeka Enrylaze primjenjuje se u mg/m², a ne primjenjuje se u jedinicama/m² kao što se koristi za druge pripravke asparaginaze. Enrylaze nije zamjenjiv s drugim proizvodima krizantaspaze za dovršetak ciklusa liječenja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze nije potrebna za bolesnike koji razviju ukupni bilirubin ≤ 3 puta gornja granica normale (GGN) tijekom liječenja.

Enrylaze treba obustaviti ako je ukupni bilirubin >3 puta do ≤ 10 puta GGN tijekom liječenja, a liječenje se može nastaviti kad se to povuče. U slučaju teške pojave (ukupni bilirubin >10 puta GGN), liječenje se mora prekinuti i kod bolesnika se ne smije ponovno uvesti taj lijek (vidjeti dio 4.4).

Prilagodba doze nije potrebna za bolesnike s već postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin >1 do 3 puta GGN ili AST veći od GGN). Nema dovoljno podataka u bolesnika s već postojećim teškim oštećenjem funkcije jetre koji bi poduprli preporuku za doziranje.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema dovoljno podataka u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega koji bi poduprli preporuku za doziranje.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 1 mjeseca nisu još ustanovljene.

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Enrylaze je za intramuskularnu i/ili intravensku primjenu.

Za intramuskularnu primjenu, potrebno je ograničiti volumen lijeka Enrylaze na jednom mjestu ubrizgavanja na 2 ml u bolesnika s tjelesnom površinom $>0,5$ m², a u bolesnika s tjelesnom površinom $<0,5$ m² potrebno je ograničiti volumen na 1 ml. Ako je volumen koji treba primijeniti veći od

navedenih ograničenja, potrebno je upotrijebiti više mjesta ubrizgavanja.

Za intravensku infuziju preporučuje se primjena doze tijekom 2 sata.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije intravenske primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Povijest teške reakcije preosjetljivosti na djelatnu tvar
- Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Teški pankreatitis
- Povijest teškog pankreatitisa tijekom prethodnog liječenja asparaginazom
- Teška tromboza tijekom prethodnog liječenja asparaginazom
- Teški hemoragijski događaji tijekom prethodnog liječenja asparaginazom

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kliničko praćenje

Aktivnost asparaginaze

SAA se značajno razlikuje između bolesnika kada se liječenje primjenjuje intravenski. Optimalna razina SAA je $\geq 0,1$ U/ml; ako to nije opaženo, raspored doziranja treba individualno prilagoditi. Kada se Enrylaze primjenjuje intravenski po rasporedu ponedjeljak/srijeda/petak, najniže razine SAA treba izmjeriti 72 sata nakon doze u petak i prije sljedeće primjene u ponedjeljak. Ako se ne primijete razine SAA $\geq 0,1$ U/ml, treba razmotriti primjenu lijeka Enrylaze intramuskularno ili prebacivanje na 48-satni interval doziranja (intravenski ili intramuskularno). Ako se razine SAA prate u 48-satnim intervalima intravenske primjene lijeka Enrylaze i ne uoče se razine SAA $\geq 0,1$ U/ml, treba razmotriti intramuskularnu primjenu (vidjeti dio 4.2).

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti stupnja 3 i 4 nakon primjene lijeka Enrylaze javile su se u bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti češće kada se liječenje primjenjuje intravenski nego kada se liječenje primjenjuje intramuskularno.

Zbog rizika od ozbiljnih alergijskih reakcija, lijek Enrylaze se mora primijeniti uz prisutnost opreme za oživljavanje i drugih sredstava potrebnih za liječenje anafilaksije. Potrebno je obustaviti Enrylaze u bolesnika s teškim reakcijama preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3).

Pankreatitis

U bolesnika liječenih lijekom Enrylaze u kliničkim ispitivanjima prijavljen je pankreatitis (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je procijeniti bolesnike sa simptomima kompatibilnim s pankreatitisom radi postavljanja dijagnoze.

Potrebno je obustaviti lijek Enrylaze u bolesnika kod kojih se razvije nekrotizirajući ili hemoragični pankreatitis.

U slučaju povišenja lipaze ili amilaze na >2 puta GGN ili simptomatskog pankreatitisa, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Enrylaze do oporavka ispod GGN i povlačenja simptoma. Nakon povlačenja pankreatitisa, može se nastaviti liječenje lijekom Enrylaze.

Intolerancija na glukozu

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali Enrylaze prijavljeni su slučajevi nepodnošenja glukoze (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti razinu glukoze u bolesnika na početku i povremeno tijekom liječenja. Po potrebi primijeniti inzulinsku terapiju u bolesnika s hiperglikemijom.

Poremećaji koagulacije

Uz liječenje L-asparaginazom prijavljeni su slučajevi tromboze i krvarenja, uključujući trombozu sagitalnog sinusa i plućnu emboliju. Potrebno je obustaviti liječenje lijekom Enrylaze u slučaju trombotskog ili hemoragijskog događaja dok se simptomi ne povuku; nakon povlačenja, može se nastaviti liječenje lijekom Enrylaze.

Hepatotoksičnost

Liječenje koje uključuje Enrylaze može izazvati hepatotoksičnost, kako se pokazalo tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati da bi se uočili znakovi i simptomi hepatotoksičnosti. Potrebno je nadzirati bilirubin i transaminaze prije liječenja i prema kliničkoj potrebi tijekom liječenja lijekom Enrylaze. U slučaju teške toksičnosti jetre, treba trajno prekinuti liječenje lijekom Enrylaze i pružiti potpuno liječenje.

Neurotoksičnost

Tijekom liječenja bilo kojom terapijom asparaginazom može se pojaviti toksičnost središnjeg živčanog sustava (SZS), uključujući encefalopatiju, napadaje i depresiju SZS-a, kao i sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).

PRES se može rijetko pojaviti tijekom liječenja bilo kojom asparaginazom. Taj sindrom je u magnetskoj rezonanciji (MR) karakteriziran reverzibilnim (od nekoliko dana do mjeseci) lezijama/edemom, prvenstveno u stražnjem dijelu mozga. Simptomi PRES-a uglavnom uključuju povišeni krvni tlak, napadaje, glavobolje, promjene mentalnog stanja i akutno oštećenje vida (prvenstveno kortikalna sljepoća ili homonimna hemianopsija).

Nije jasno je li PRES uzrokovan asparaginazom, istodobnim liječenjem ili osnovnim bolestima. PRES se liječi simptomatski, uključujući mjere za liječenje napadaja. Može biti potrebno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu istodobno primijenjenih imunosupresivnih lijekova. Treba potražiti savjet stručnjaka.

Kontracepcija

Tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka Enrylaze potrebno je koristiti kontracepciju. Žene bi se također trebale podvrgnuti testiranju na trudnoću prije početka liječenja lijekom Enrylaze. Budući da se ne može isključiti neizravna interakcija između oralnih kontraceptiva i lijeka Enrylaze, bolesnice reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite nehormonske metode kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.6).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Općenito

Prilikom primjene asparaginaze treba uzeti u obzir mogućnost interakcija s lijekovima na čiju farmakokinetiku ili farmakodinamiku utječu promjene jetrene funkcije ili razine proteina u plazmi uzrokovane asparaginazom. Asparaginaza može povećati toksičnost drugih lijekova svojim učinkom na funkciju jetre.

Vinkristin

Primjena asparaginaze istodobno ili neposredno prije vinkristina može biti povezana s povećanom toksičnošću vinkristina. Asparaginaza inhibira jetreni klirens vinkristina.

Metotreksat, citarabin

Neklinički podaci ukazuju da prethodna ili istodobna primjena L-asparaginaze smanjuje učinak metotreksata i citarabina. Primjena L-asparaginaze nakon metotreksata ili citarabina ima sinergistički učinak. Međutim, klinički učinak primjene L-asparaginaze ovisno o redoslijedu primjene na djelotvornost metotreksata i citarabina nije poznat.

Glukokortikoidi

Primjena asparaginaze s glukokortikoidima ili neposredno prije glukokortikoida (npr. prednizona) može promijeniti parametre koagulacije, poput smanjenja razine fibrinogena i antitrombina III.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Muškarci i žene trebaju koristiti kontracepciju tijekom liječenja kemoterapijom koja sadrži Enrylaze. Budući da nije poznato razdoblje nakon liječenja asparaginazom u kojem je sigurno zatrudnjeti ili začeti dijete, muškarci i žene moraju koristiti učinkovitu kontracepciju najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Budući da se ne može isključiti neizravna interakcija između oralnih kontraceptiva i lijeka Enrylaze, bolesnice reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite nehormonske metode kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni rekombinantne krizantaspaze u trudnica. Na temelju ispitivanja s L-asparaginazom iz *Erwinia chrysanthemi* na gravidnim životinjama, rekombinantna krizantaspaza može uzrokovati oštećenje embrija i fetusa ako se primijeni u trudnice (vidjeti dio 5.3).

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju se podvrgnuti testiranju na trudnoću prije početka liječenja lijekom Enrylaze. Enrylaze se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje i opravdava potencijalni rizik za fetus. Ako se lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok prima Enrylaze, ženu treba obavijestiti o mogućoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rekombinantna krizantaspaza u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojenčadi/djece, majkama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja lijekom Enrylaze i u razdoblju od dva tjedna nakon zadnje doze.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku rekombinantne krizantaspaze na plodnost kod ljudi. U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora s krizantaspazom iz *Erwinia chrysanthemi*, nije bilo učinka na plodnost ženki i mužjaka (granice izloženosti ljudi <1) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enrylaze malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Taj se utjecaj temelji na nuspojavama koje se mogu javiti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave javile su se u 59% bolesnika koji su primali Enrylaze u kliničkom ispitivanju. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su febrilna neutropenija (29%), pireksija (10%), povraćanje (8%), sepsa (7%), preosjetljivost na lijek (6%), mučnina (6%) i pankreatitis (5%).

Najčešće nuspojave bile su anemija (52%), povraćanje (49%), trombocitopenija (42%), neutropenija

(41%), mučnina (38%), febrilna neutropenija (32%), umor (32%), pireksija (32%), smanjen apetit (29%), povišene transaminaze (29%), bol u abdomenu (27%), smanjen broj leukocita (27%), glavobolja (25%), proljev (22%) i smanjen broj limfocita (20%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkom ispitivanju navedene su u Tablici 1 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Utvrđene učestalosti potječu od bolesnika (n=228) koji su primili 6 doza lijeka Enrylaze, zajedno s kemoterapijskim režimom s više lijekova. Za određene nuspojave navedene u nastavku, kao što su reakcije koje proizlaze iz supresije koštane srži i infekcije, poznato je da su povezane s kemoterapijskim režimima s više lijekova, a uloga lijeka Enrylaze u tome nije jasna. U pojedinačnim slučajevima nuspojave mogli su pridonijeti drugi lijekovi iz režima.

Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u bolesnika koji primaju Enrylaze uz kemoterapiju s više lijekova (Ispitivanje JZP458-201)

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija, trombocitopenija, neutropenija, febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo često	preosjetljivost na lijek
	Često	anafilaktička reakcija, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjeni apetit, hiperglikemija, hipoalbuminemija
	Često	hipertrigliceridemija, hipoglikemija, hiperamonijemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	anksioznost
	Često	razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	omaglica
	Manje često	tromboza gornjeg sagitalnog sinusa
Krvožilni poremećaji	Često	hipotenzija
	Manje često	tromboza jugularne vene, duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, proljev
	Često	pankreatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	makulopapularni osip, pruritus, osip, koprivnjača, eritematozni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	bol u ekstremitetima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, pireksija
	Često	bol na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije

Pretrage	Vrlo često	povišene transaminaze, smanjen broj leukocita, smanjen broj limfocita, smanjenje težine, povišen bilirubin u krvi
	Često	povišen kreatinin u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, snižen fibrinogen u krvi, snižen antitrombin III
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Vrlo često	kontuzija
	Često	reakcija povezana s infuzijom

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

U kliničkom ispitivanju lijeka Enrylaze reakcije preosjetljivosti prijavljene su kao nuspojave. Incidencija preosjetljivosti na lijek bila je 11%, a bila je teška u 8% bolesnika. Incidencija anafilaktičke reakcije bila je 2%, a bila je teška u svih bolesnika. Sveukupno, reakcije preosjetljivosti primijećene su češće u bolesnika koji su primali Enrylaze intravenski. Učestalost reakcija preosjetljivosti koje su dovele do prekida liječenja bila je 10% (vidjeti dio 4.4).

Pankreatitis

U kliničkom ispitivanju lijeka Enrylaze prijavljeni su slučajevi pankreatitisa, uključujući slučajeve opasne po život. Učestalost pankreatitisa bila je 7%; incidencija ozbiljnih događaja pankreatitisa bila je 5%; incidencija po život opasnog pankreatitisa bila je 1%. U jednog se bolesnika nakon akutnog pankreatitisa razvila pseudocista gušterače, koja se povukla bez posljedica. Učestalost pankreatitisa u ispitivanju JZP458-201 koji je doveo do prekida liječenja bila je 5% (vidjeti dio 4.4).

Odrasli i druge posebne populacije

Iako sigurnosni profil u odraslih starijih od 25 godina nije ispitan, neke nuspojave, kao što su hepatotoksičnost, tromboza i pankreatitis, prijavljene su češće u odraslih s akutnom limfoblastičnom leukemijom koji su primali druge asparaginaze nego u pedijatrijskih bolesnika.

Imunogenost

Zabilježeno je da ne postoji ili je mala križna reaktivnost između krizantaspaze i drugih asparaginaza proizvedenih u *E. coli*.

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost. Testovi imunogenosti uvelike ovise o osjetljivosti i specifičnosti testa i na njih može utjecati nekoliko čimbenika kao što su metodologija testa, rukovanje uzorkom, vrijeme uzimanja uzorka, istodobno primijenjena liječenja i osnovna bolest. Iz tih razloga, usporedba incidencije antitijela na Enrylaze s incidencijom antitijela na druge lijekove može dovesti u zabludu.

Analiza bolesnika koji su primali Enrylaze bilo intramuskularnom injekcijom (n=167) ili intravenskom infuzijom (n=61) pokazala je da je 116 od 228 (51%) bolesnika imalo potvrđena pozitivna antitijela na lijek (ADA) Enrylaze, a 8 (7%) od njih bilo je pozitivno na ADA prije 1. doze.

Ukupno 23 (20%) bolesnika koji su imali ADA doživjeli su reakcije preosjetljivosti, od kojih je 6 (5%) imalo neutralizirajuća antitijela. Od bolesnika negativnih na ADA, 7/112 (6%) imalo je reakciju preosjetljivosti.

Tijekom ciklusa liječenja 73 (63%) bolesnika postalo je negativno na ADA barem jednom.

Intravenska infuzija

- Utvrđeno je da je ukupno 34 (56%) bolesnika pozitivno na ADA.
- 1 bolesnik je bio pozitivan na ADA prije 1. doze.
- 33 bolesnika razvila su ADA na lijek Enrylaze nakon primjene lijeka Enrylaze. Od tih bolesnika, 18 je nakon toga postalo negativno na ADA barem jednom tijekom ispitivanja.

- Reakcije preosjetljivosti tijekom ispitivanja imalo je 12 (35%) bolesnika, a od tih bolesnika 2 su imala neutralizirajuća antitijela. Od bolesnika negativnih na ADA, 4/27 (15%) imalo je reakciju preosjetljivosti.

Intramuskularna injekcija

- Utvrđeno je da je ukupno 82 (49%) bolesnika pozitivno na ADA.
- Sedam bolesnika bilo je pozitivno na ADA prije 1. doze.
- 75 bolesnika razvilo je ADA na lijek Enrylaze nakon primjene lijeka Enrylaze. Od tih bolesnika, 55 je nakon toga postalo negativno na ADA barem jednom tijekom ispitivanja.
- Reakcije preosjetljivosti imalo je 11 (13%) bolesnika, od kojih su 4 imala neutralizirajuća antitijela. Od bolesnika negativnih na ADA, 7/85 (8%) imalo je reakciju preosjetljivosti.

Izgleda da prisutnost ADA nije u korelaciji s pojavom reakcija preosjetljivosti. Na razine SAA nije bilo utjecaja kod primjenjivih bolesnika pozitivnih na ADA jer su održavali razine SAA $\geq 0,1$ U/ml u svim dostupnim vremenskim točkama od 48 i 72 sata tijekom 1. ciklusa liječenja. Nije primijećen utjecaj na farmakokinetiku lijeka Enrylaze i nije utvrđeno da je ADA status značajan čimbenik u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi.

Pedijatrijska populacija

Većina bolesnika u ispitivanju JZP458-201 bila su djeca <18 godina, 197/228 (86%), i stoga usporedba učestalosti i težine nuspojava s drugim dobnim skupinama nije prikladna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja lijekom Enrylaze s kliničkim simptomima i ne postoji specifičan antidot. Liječenje je simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XX02.

Mehanizam djelovanja

Asparaginaza je enzim koji katalizira pretvorbu aminokiseline L-asparagina u L-asparaginsku kiselinu i amonijak. Farmakološki učinak lijeka Enrylaze temelji se na ubijanju leukemijskih stanica zbog deplecije asparagina u plazmi. Leukemijske stanice s niskom ekspresijom asparagin sintetaze imaju smanjenu sposobnost sintetiziranja asparagina te stoga ovise o egzogenom izvoru asparagina za preživljavanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Enrylaze utvrđene su u kliničkom ispitivanju, u otvorenom, dvodijelnom, multicentričnom, kemoterapijskom ispitivanju s više kohorti i više lijekova koje je liječilo 228 odraslih i pedijatrijskih bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) i limfoblastičnim limfomom (LBL) koji su razvili preosjetljivost na dugodjelujuće asparaginaze proizvedene u *E. coli*. Medijan dobi bolesnika bio je 10 godina (raspon od 1 do 25 godina).

Prethodna liječenja dugodjelujućom asparaginazom izvedenom iz *E. coli* uključivala su pegaspargazu za sve bolesnike osim jednog koji je primao drugu vrstu asparaginaze proizvedene u *E. coli*. U ispitivanju JZP458-201, 190 (83%) bolesnika imalo je preosjetljivost (stupnja ≥ 3) na dugodjelujuću

asparaginazu proizvedenu u *E. coli*, 15 (7%) bolesnika imalo je tihu inaktivaciju, a 23 (10%) bolesnika imalo je alergijsku reakciju s inaktivacijom. Broj primljenih ciklusa liječenja lijekom Enrylaze kretao se od 1 do 15.

Bolesnici su primili 6 doza lijeka Enrylaze, bilo intramuskularno pri 25 mg/m² ili 37,5 mg/m² tri puta tjedno (ponedjeljak/srijeda/petak), ili 25 mg/m² u ponedjeljak i srijedu, zatim 50 mg/m² u petak intravenskom infuzijom ili intramuskularnom injekcijom kao zamjenu za svaku dozu asparaginaze proizvedene u *E. coli* koja je preostala u planu liječenja bolesnika.

Utvrđivanje djelotvornosti temeljilo se na dokazivanju postizanja i održavanja najniže vrijednosti razine aktivnosti asparaginaze u serumu (engl. *nadir serum asparaginase activity*, NSAA) $\geq 0,1$ U/ml. Dokazano je da najniža aktivnost asparaginaze u serumu od $\geq 0,1$ U/ml korelira s deplecijom asparagina koja predviđa kliničku djelotvornost (vidjeti dio 5.2).

Opažene razine NSAA tijekom kliničkih ispitivanja za navedene rasporede doziranja prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2: Opažene razine NSAA $\geq 0,1$ U/ml tijekom kliničkih ispitivanja

Vremenska točka	Intramuskularno 25 (MW)/ 50 (F) mg/m ²	Intravenski 25 (MW)/ 50 (F) mg/m ²
Zadnjih 48 sati	95,9% [90,4%; 100,0%]	89,8% [82,1%; 97,5%]
Zadnja 72 sata	89,8% [81,3%; 98,3%]	40,0% [26,4%; 53,6%]

MW=ponedjeljak (Monday), srijeda (Wednesday)

MWF=ponedjeljak (Monday), srijeda (Wednesday), petak (Friday)

Ostali preporučeni rasporedi doziranja temelje se na interpolaciji iz farmakokinetike i stopa odgovora opaženih s vrlo sličnim ispitivanim režimima.

Pedijatrijska populacija

Ne očekuje se klinički značajna razlika u vjerojatnosti postizanja terapijskog NSAA $\geq 0,1$ U/ml na temelju dobi (1 mjesec do 39 godina) nakon predloženih režima doziranja na temelju tjelesne površine.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka Enrylaze određena je na temelju SAA. Bolesnici su primili 6 doza lijeka Enrylaze u različitim dozama intramuskularno u ponedjeljak, srijedu i petak ili 25 mg/m² primijenjeno intramuskularno ili intravenski u ponedjeljak i srijedu i 50 mg/m² u petak kao zamjena za svaku dozu dugodjelujuće asparaginaze proizvedene u *E. coli* koja je preostala u njihovom planu liječenja. Maksimalni SAA rekombinantne krizantaspaze (C_{max}) i površina ispod krivulje SAA-vrijeme (AUC) povećavaju se približno proporcionalno u rasponu doza od 12,5 do 50 mg/m². Najniži SAA nakon 48 sati ($C_{najniži,48}$) ili 72 sata ($C_{najniži,72}$) nakon zadnje doze rekombinantne krizantaspaze sažeti su u Tablici 3.

Tablica 3: Farmakokinetički parametri lijeka Enrylaze temeljeni na SAA

Farmakokinetički parametar ^a	Srednja vrijednost (95%-tni CI) nakon zadnje doze			
	25/25/50 mg/m ² ponedjeljak, srijeda, petak		25/25/50 mg/m ² ponedjeljak, srijeda, petak	
	Intramuskularno		Intravenski	
C _{najniži,48} (U/ml)	N=49	0,66 (0,54 – 0,77)	N=59	0,25 (0,20 – 0,29)
C _{najniži,72} (U/ml)	N=49	0,47 (0,35 – 0,59)	N=50	0,10 (0,07 – 0,13)

^a: C_{najniži,48}: Najniži SAA 48 sati nakon zadnje doze od 25 mg/m² u 1. ciklusu; C_{najniži,72}: Najniži SAA 72 sata nakon zadnje doze od 50 mg/m² u 1. ciklusu.

Apsorpcija

Medijan T_{max} rekombinantne krizantaspaze je 16 sati nakon intramuskularne primjene. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti za intramuskularnu primjenu je 38%.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, geometrijska srednja vrijednost (% CV) volumena distribucije rekombinantne krizantaspaze je 1,75 l/m² (14%).

Biotransformacija

Očekuje se da će se rekombinantna krizantaspaza metabolizirati u male peptide kataboličkim putevima.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene, geometrijska srednja vrijednost (% CV) klirensa rekombinantne krizantaspaze je 0,14 l/sat/m² (20%).

Geometrijska srednja vrijednost (% CV) poluvijeka je 8,6 sati (13%) nakon intravenske primjene i 18,8 sati (11%) nakon intramuskularne primjene.

Posebne populacije

Oštećena funkcija bubrega i jetre

Nije bilo posebnih ispitivanja lijeka Enrylaze kod oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

Tijekom liječenja prilagodba doze nije potrebna za bolesnike s ukupnim bilirubinom ≤3 puta gornja granica normale; postoje ograničeni podaci o lijeku Enrylaze u bolesnika s ukupnim bilirubinom >3 puta do ≤10 puta GGN.

Prilagodba doze nije potrebna za bolesnike s već postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin >1 do 3 puta GGN ili AST > GGN). Nema dovoljno podataka u bolesnika s već postojećim teškim oštećenjem funkcije jetre koji bi poduprli preporuku za doziranje. Nema dovoljno podataka u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega koji bi poduprli preporuku za doziranje.

Dob, tjelesna težina, tjelesna površina i spol

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici lijeka Enrylaze na temelju tjelesne težine (9 do 131 kg) ili spola (n=138 muškaraca; n=88 žena) nakon što je doza prilagođena prema tjelesnoj površini.

Volumen distribucije i klirens rekombinantne krizantaspaze povećavaju se s povećanjem tjelesne površine (0,44 do 2,53 m²).

Dob utječe na konstantu stope apsorpcije, mlađi ispitanici imaju višu vrijednost konstante stope apsorpcije, što dovodi do ranijeg T_{max} .

Rasa

Bolesnici crne rase ili Afroamerikanci (n=24) imali su manji klirens za 25%, što može povećati izloženost SAA u usporedbi s prosjekom populacije (n=226). U afroameričkoj populaciji nije potrebna prilagodba doze. Nije bilo klinički značajnih razlika u klirensu između hispano (n=73) i ne-hispano (n=139) bolesnika.

Neutralizirajuća antitijela

Kao i kod drugih pripravaka asparaginaze, razvoj specifičnih neutralizirajućih antitijela identificiran je kod ponovljenog doziranja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U jednom ispitivanju, rekombinantna krizantaspaza primijenjena je intravenski skupinama štakora do 14 uzastopnih dana. Štetni učinci u životinja koje ranije nisu primale krizantaspazu, koji su bili tipični za asparaginaze, zapaženi su pri izloženosti dozama koje su veće od 3,6 puta maksimalno dozvoljene izloženosti u ljudi.

Ispitivanja karcinogenosti, mutagenosti i reproduktivne toksičnosti nisu provedena s lijekom Enrylaze.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića, L-asparaginaza iz *Erwinia chrysanthemi* izazvala je toksičnost za majku, povećanu resorpciju, gubitak nakon implantacije, embriofetalnu toksičnost i/ili velike abnormalnosti pri izloženostima nižim od klinički opaženih (granice izloženosti <1).

U ispitivanjima plodnosti, pre- i post-natalnog razvoja u štakora s L-asparaginazom iz *Erwinia chrysanthemi*, nije bilo štetnih učinaka na plodnost ili razvoj, ali su izloženosti bile niže od klinički opaženih (granice izloženosti <1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trehaloza dihidrat
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. To uključuje infuziju drugih lijekova korištenjem iste infuzijske linije kao Enrylaze.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine.

Podaci o stabilnosti tijekom uporabe

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/razrjeđivanja ne isključuje rizike od mikrobne

kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

Intramuskularni pripravak

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe intramuskularnih pripravaka u polipropilenskoj štrcaljki do 8 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) ili 24 sata u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Intravenski pripravak

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe intravenskih pripravaka do 12 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) ili 24 sata u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Vrijeme čuvanja počinje od izvlačenja potrebnog volumena iz neotvorenih bočica. Vrijeme čuvanja u vrećici za intravensku primjenu s unutarnjom podstavom od polietilena uključuje vrijeme primjene od 2 sata (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) u uspravnom položaju.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 2 ml od prozirnog borosilikatnog stakla tipa 1 zapečaćena čepom od halobutilne gume i aluminijskim prstenom te ljubičastim plastičnim zatvaračem.

Veličina pakiranja: 3 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza

Dokazana je kompatibilnost sa sljedećim materijalima. Nisu provedena ispitivanja drugih materijala.

- Štrcaljke izrađene od polipropilena
- Intravenski infuzijski setovi od PVC-a, poliolefina, poliamida i etilen-vinilacetata

Upute za pripremu

- Odredite doziranje i broj bočica lijeka Enrylaze na temelju tjelesne površine pojedinog bolesnika kao što je navedeno u dijelu 4.2. Za cijelu dozu možda će biti potrebno više od jedne bočice
- Izvadite odgovarajući broj bočica lijeka Enrylaze iz hladnjaka
 - Nemojte tresti bočice
 - Svaku bočicu treba pregledati sadrži li vidljive čestice. Ako se primijete čestice i/ili tekućina u bočici nije bistra, bočica se ne smije koristiti
- Izvucite potrebnu količinu lijeka Enrylaze u štrcaljku

Daljnji koraci za pripremu intravenske infuzije

- Pripremljenu dozu lijeka Enrylaze u štrcaljki potrebno je dodatno razrijediti u vrećici za infuziju koja sadrži 100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju
- Pripremljena doza za intravensku infuziju mora biti bistra tekućina bez vidljivih čestica
 - Ako se primijete čestice u pripremljenoj dozi za intravensku infuziju, otopina se ne smije koristiti
 - Navedeni početak čuvanja počinje od izvlačenja potrebnog volumena iz bočice (vidjeti dio 6.3)
 - Vrijeme čuvanja od 12 ili 24 sata uključuje preporučeno vrijeme infuzije od 2 sata

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1747/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

AGC Biologics, Inc. (pravni naziv CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Kopenhagen DK-2860
Danska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
rekombinantna krizantaspaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 0,5 ml otopine s 10 mg rekombinantne krizantaspaze.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Trehaloza dihidrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju
3 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku ili intramuskularnu primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1747/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekcija/infuzija
rekombinantna krizantaspaza
i.v. ili i.m. i.v./i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Enrylaze 10 mg/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju rekombinantna krizantaspaza

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Enrylaze i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Enrylaze
3. Kako se daje Enrylaze
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enrylaze
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Enrylaze i za što se koristi

Enrylaze sadrži djelatnu tvar rekombinantnu krizantaspazu. To je lijek koji se koristi uz druge lijekove za liječenje akutne limfoblastične leukemije (ALL) i limfoblastičnog limfoma (LBL). Enrylaze se može davati bolesnicima u dobi od 1 mjeseca naviše.

Enrylaze sadrži protein proizveden u laboratoriju tehnologijom rekombinantne DNA. Taj protein djeluje tako što smanjuje količinu proteina zvanog asparagin. Taj je protein potreban stanicama raka ALL-a i LBL-a za preživljavanje.

2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Enrylaze

Ne smijete primati Enrylaze

- ako imate tešku alergijsku reakciju na Enrylaze
- ako imate tešku alergijsku reakciju na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako trenutno imate teški pankreatitis (upala gušterače);
- ako ste imali teški pankreatitis nakon liječenja asparaginazom;
- ako ste imali ozbiljne krvne ugruške nakon liječenja asparaginazom;
- ako ste imali ozbiljna krvarenja nakon liječenja asparaginazom;

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Enrylaze.

Tijekom liječenja lijekom Enrylaze mogu se pojaviti sljedeći problemi:

- ozbiljne alergijske reakcije koje mogu biti opasne po život. Bolnica će osigurati da su spremni odgovoriti na sve alergijske reakcije koje se mogu pojaviti tijekom liječenja.
- upala gušterače. Nelagoda ili bol u području trbuha ili leđa mogu biti znak upale gušterače i trebate ih odmah prijaviti svom liječniku.

- promjene u sposobnosti Vašeg tijela da regulira razine šećera u krvi. Vaš bi liječnik trebao pratiti razinu glukoze tijekom liječenja i dati inzulin ako je potrebno.
- neuobičajena krvarenja ili krvni ugrušci. U slučaju bilo kojeg od tih događaja, liječnik će privremeno prekinuti liječenje dok se oni ne riješe.
- problemi s jetrom. Liječnik će Vas pratiti da bi utvrdio imate li problema s jetrom i liječiti Vas prema potrebi.
- toksičnost za središnji živčani sustav, kao što su napadaji i oštećena neurološka funkcija. Također, slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (karakteriziranog glavoboljom, smetenošću, napadajima i gubitkom vida) mogu zahtijevati primjenu lijekova za snižavanje krvnog tlaka, a u slučaju napadaja, liječenje antiepileptičkim lijekovima.

Praćenje tijekom liječenja lijekom Enrylaze

Bit ćete praćeni tijekom i nakon liječenja lijekom Enrylaze, i to:

- za slučaj pojave alergijskih reakcija
- funkcioniranje gušterače i jetre
- razine šećera u krvi

Drugi lijekovi i Enrylaze

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naročito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako ste primali ili primате:

- metotreksat ili citarabin, koji se koriste u liječenju raka. Primjena tih lijekova neposredno prije lijeka Enrylaze može povećati njihov učinak.
- vinkristin, korišten u liječenju raka. Korištenje vinkristina s lijekom Enrylaze može povećati toksičnost vinkristina.
- glukokortikoidi, korišteni kao lijekovi protiv upale. Primjena tih lijekova neposredno prije lijeka Enrylaze može povećati stvaranje krvnih ugrušaka.

Trudnoća

Enrylaze se ne smije koristiti tijekom trudnoće i žene trebaju provjeriti da nisu trudne prije početka liječenja. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Dojenje

Ne biste trebali dojiti tijekom liječenja i dva tjedna nakon liječenja lijekom Enrylaze, jer može postojati rizik za dijete koje se doji.

Planiranje obitelji

I muškarci i žene trebaju koristiti neki oblik kontracepcije i izbjegavati začće djeteta tijekom liječenja lijekom Enrylaze i 3 mjeseca nakon posljednjeg primanja lijeka Enrylaze.

Ne preporučuje se korištenje hormonskih kontraceptiva kod žena koje se liječe lijekom Enrylaze.

Prije početka liječenja žene se trebaju podvrgnuti testiranju na trudnoću.

Upravljanje vozilima i strojevima

Enrylaze može uzrokovati mučninu i glavobolju. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Enrylaze sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Enrylaze

Vaš liječnik će odrediti koju ćete dozu primiti i hoće li Vam se dati u obliku infuzije u venu ili injekcije u mišić. Možda ćete dobiti i neke druge lijekove prije nego počnete primati lijek Enrylaze, kao što su paracetamol, H1 i H2 blokator.

Doza i način primjene mogu varirati ovisno o Vašem specifičnom stanju, površini tijela i odgovoru na liječenje.

Ako Vam se Enrylaze daje u venu, davat će Vam se tijekom razdoblja od 2 sata. Ako Vam se Enrylaze daje u mišić, može se koristiti nekoliko mjesta ubrizgavanja.

Ako mislite da ste primili više lijeka Enrylaze nego što ste trebali

Ako ste zabrinuti, odmah se obratite svom liječniku ili bilo kojem zdravstvenom radniku.

Ako mislite da ste propustili dozu lijeka Enrylaze

Ako ste zabrinuti, odmah se obratite svom liječniku ili bilo kojem zdravstvenom radniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. U bolesnika liječenih lijekom Enrylaze prijavljene su sljedeće nuspojave.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite:

Simptomi ozbiljne alergijske reakcije, uključujući oticanje lica, nedostatak zraka, simptome slične peludnoj groznici, osip, zimicu, zviždanje (pri disanju, u plućima), navale crvenila, povraćanje, visoki ili niski krvni tlak. U teškim slučajevima može doći i do anafilaksije (iznenadna, teška alergijska reakcija s otežanim disanjem, oticanjem, ošamućenošću, ubrzanim otkucajima srca, znojenjem i gubitkom svijesti).

Simptomi krvnih ugrušaka, uključujući u krvnim žilama pluća koji se mogu manifestirati kao iznenadan nedostatak zraka, bol u prsnoj koži ili iskašljavanje krvi i u krvnim žilama mozga koji se mogu manifestirati kao slabost/utrnulost, napadaji, problemi govora ili jake glavobolje.

Simptomi upale gušterače, uključujući bol u trbuhu, mučninu, povraćanje, bol u leđima ili gubitak apetita.

Ostale nuspojave

Obavijestite liječnika ako primijetite nešto od sljedećeg:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- alergijska reakcija, uključujući osip, svrbež i koprivnjaču
- infekcije
- niski broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- niski broj trombocita (trombocitopenija)
- niski broj bijelih krvnih stanica (smanjen broj leukocita)
- niski broj neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija (neutropenija)
- niski broj bijelih krvnih stanica (neutrofila) s vrućicom zbog infekcije (febrilna neutropenija)
- niski broj limfocita, vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija (smanjen broj limfocita)
- bol u želucu (bol u trbuhu)
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- umor
- vrućica (pireksija)
- visoke razine šećera u krvi (hiperglikemija)
- bol u udovima (bol u ekstremitetima)
- gubitak težine (smanjena težina)
- glavobolja

- smanjen apetit
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (povišene transaminaze, povišen bilirubin u krvi)
- smanjena razina albumina (protein u krvi) (hipoalbuminemija)
- tjeskoba
- nastanak modrica (kontuzija)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- trovanje krvi (sepsa)
- iznenadna, teška alergijska reakcija s otežanim disanjem, oticanjem, ošamućenošću, ubrzanim otkucajima srca, znojenjem i gubitkom svijesti (anafilaktička reakcija)
- kožni osip karakteriziran ravnim, obojenim mrljama (makulama) i uzdignutim, crvenim izbočinama (papulama) (makulopapularni osip)
- kožni osip s crvenilom i upalom (eritematozni osip)
- koprivnjača
- svrbež kože (pruritus)
- upala gušterače (pankreatitis)
- bol na mjestu injekcije
- reakcija na mjestu injekcije
- reakcije povezane s infuzijom
- neuobičajene razine faktora zgrušavanja krvi (produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, snižen antitrombin III, snižen fibrinogen u krvi)
- poremećena funkcija bubrega (povećan kreatinin u krvi)
- niske razine šećera u krvi (hipoglikemija)
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- krvni ugrušci, uključujući u krvnim žilama pluća i mozga
- razdražljivost
- omaglica

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- krvni ugrušak u velikoj moždanoj veni (tromboza gornjeg sagitalnog sinusa)
- krvni ugrušak u vratnoj veni (tromboza jugularne vene)
- krvni ugrušak u venama ekstremiteta (duboka venska tromboza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enrylaze

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati neotvorene bočice u hladnjaku (2 °C – 8 °C) u uspravnom položaju. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme doze u štrcaljki, Enrylaze se može čuvati do 8 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) ili 24 sata u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Nakon razrjeđivanja u vrećici za intravensku primjenu Enrylaze se može čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) ili 24 sata u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Vrijeme čuvanja počinje kada se otopina izvuče iz neotvorenih bočica.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve čestice u otopini.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enrylaze sadrži

- Djelatna tvar je rekombinantna krizantaspaza. Jedna bočica sadrži 10 mg rekombinantne krizantaspaze u 0,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su trehaloza dihidrat, natrijev klorid (pogledajte dio 2, „Enrylaze sadrži natrij“), natrijev hidroksid (za podešavanje pH), natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako Enrylaze izgleda i sadržaj pakiranja

Enrylaze je bistra do blago žuta otopina za injekciju/infuziju, bez čestica.

Jedna kutija sadrži 3 staklene bočice, svaka s 0,5 ml otopine za injekciju/infuziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irska
Tel: +353 1 968 1631
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.