

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Enrylaze 10 mg/0,5 ml oldatos injekció/infúzió.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg rekombináns krizantazpáz\* tartalmaz injekciós üvegenként, 0,5 ml oldatban.

Az aminosav-szekvencia megegyezik az *Erwinia chrysanthemiből* származó natív L-aszparaginázéval (más néven krizantazpáz).

Egy *in vitro* aktivitásvizsgálatban kimutatták, hogy 1 mg rekombináns krizantazpáz körülbelül 1000 egység (E) natív krizantazpáznak felel meg, ami összhangban van a klinikai vizsgálatok *in vivo* összehasonlításainak eredményével. A szérumaszparagináz-aktivitás (SAA) expozíciói (48 és 72 órás  $C_{max}$ -értéke, illetve AUC-értéke) a 25 mg/m<sup>2</sup> rekombináns krizantazpáz és a 25 000 E/m<sup>2</sup> natív krizantazpáz esetében hasonlóak voltak, amikor azokat intravénásan vagy intramuszkulárisan adták egészséges vizsgálati alanyoknak.

\**Erwinia chrysanthemiből* előállított rekombináns L-aszparagináz *Pseudomonas fluorescens*-sejtekben rekombináns DNS-technológiával előállítva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió.

Tiszta vagy opálos, a színtelentől a halványsárgáig változó színű oldat  $7,0 \pm 0,5$  pH-értékkel és 290-350 mOsmol/kg ozmolalitással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Enrylaze a többféle gyógyszerrel végzett kemoterápiás kezelési protokoll részeként, acut lymphoblastos leukaemia (ALL) és lymphoblastos lymphoma (LBL) kezelésére javallott olyan felnőtt és gyermek- (1 hónapos vagy idősebb), illetve serdülőkorú betegeknél, akiknél az *E. coliból* előállított aszparaginázzal szemben hypersensitivitas vagy csendes inaktiváció alakult ki.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Enrylaze-t csak olyan orvos írhatja fel, valamint csak olyan orvos, illetve az egészségügyi személyzet csak olyan tagja adhatja be, aki az antineoplasztikus készítmények alkalmazásában jártas. Az Enrylaze rendelkezésre kell állniuk megfelelő resuscitációs eszközöknek és az anaphylaxia kezeléséhez szükséges egyéb készítményeknek.

## Adagolás

Az Enrylaze javasolt adagja:

- 48 óránként
  - 25 mg/m<sup>2</sup> intramuscularisan vagy intravénásan beadva
- vagy
- hétfőn/szerdán/pénteken
  - 25 mg/m<sup>2</sup> intramuscularisan beadva hétfőn és szerdán, majd 50 mg/m<sup>2</sup> intramuscularisan beadva pénteken; vagy
  - 25 mg/m<sup>2</sup> intravénásan beadva hétfőn és szerdán, majd 50 mg/m<sup>2</sup> intramuscularisan beadva pénteken; vagy
  - 25 mg/m<sup>2</sup> intravénásan beadva hétfőn és szerdán, majd 50 mg/m<sup>2</sup> intravénásan beadva pénteken.

## *Javasolt premedikáció*

Intravénás alkalmazás esetén a betegeknél megfontolandó a paracetamollal, H1-receptor-blokkolóval és H2-receptor-blokkolóval való premedikáció az Enrylaze beadását megelőző 30–60 percen belül az infúzióval összefüggő reakció/hyperszenzitivitási reakció kockázatának és súlyosságának csökkentése érdekében.

## *Javasolt monitorozás*

Az aszparagináz aktivitása egyénenként eltérő lehet, így javasolt monitorozni az SAA mélyponti szintjét. Negyvennyolc óránkénti alkalmazás esetén az aszparagináz-aktivitás mélyponti szintjét a dózis beadását követően 48 órával javasolt megmérni. A hétfő/szerda/pénteki adagolási rend esetén az SAA mélyponti szintjét a pénteki dózis beadását követően 72 órával javasolt megmérni, még a következő hétfői dózis beadása előtt. Ezt követően az adagolás ütemezése vagy a beadás módja egyénre szabható (lásd 4.4 pont).

A terápia tovább módosítható a helyi kezelési protokolloknak megfelelően.

Az Enrylaze mg/m<sup>2</sup> dózisban, nem pedig az egyéb aszparagináz-készítményeknél használatos egység/m<sup>2</sup> dózisban alkalmazandó. Az Enrylaze nem cserélhető ki más krizantazpáz-készítménnyel egyazon kezelési ciklus befejezéséhez.

## Különleges betegcsoportok

### *Májkárosodás*

Nincs szükség dózismódosításra azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés ideje alatt az összbilirubin szintje a normálérték felső határának (Upper Limit of Normal, ULN)  $\leq 3$ -szorosra.

Az Enrylaze alkalmazását fel kell függeszteni, ha az összbilirubin  $> 3 - \leq 10 \times \text{ULN}$  a kezelés ideje alatt; amint rendeződött, a kezelést folytatható. Súlyos esetben (összbilirubin  $> 10 \times \text{ULN}$ ) a kezelést le kell állítani és a továbbiakban nem indítható újra (lásd 4.4 pont).

Nincs szükség dózismódosításra korábban fennálló enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin  $> 1 - 3 \times \text{ULN}$  vagy GOT  $> \text{ULN}$ ). Korábban fennálló súlyos májkárosodásban szenvedők esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat bármilyen javasolt dózis alátámasztására.

### *Vesekárosodás*

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedők esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat bármilyen javasolt dózis alátámasztására.

### *Gyermekek és serdülők*

Nincs szükség dózismódosításra a gyermekek és serdülők esetében.

A készítmény biztonságosságát és hatásosságát az 1 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

## *Idősek*

Nincs szükség dózismódosításra az idős betegek esetében.

## Az alkalmazás módja

Az Enrylaze intramuscularisan és/vagy intravénásan alkalmazandó.

Intramuscularis alkalmazás esetén az Enrylaze mennyisége egy adott beadási helyen ne haladja meg a 2 ml-t > 0,5 m<sup>2</sup> testfelszínnel (body surface area, BSA) rendelkező betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a BSA < 0,5 m<sup>2</sup>, a mennyiség ne haladja meg az 1 ml-t. Ha a beadandó mennyiség több, mint a megadott határérték, akkor azt több beadási hely között kell megosztani.

Intravénás infúzió esetében a beadás javasolt időtartama 2 óra.

A gyógyszer intravénás alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával szembeni súlyos túlérzékenységi reakciók a kórtörténetben.
- A 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Súlyos pancreatitis.
- Korábbi aszparagináz-terápia során előfordult súlyos pancreatitis a kórelőzményben.
- Korábbi aszparagináz-terápia során előfordult súlyos thrombosis.
- Korábbi aszparagináz-terápia során előfordult súlyos haemorrhagiás események.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

### Klinikai monitorozás

#### *Aszparagináz-aktivitás*

Az SAA egyénenként jelentős eltérést mutat, ha a kezelés alkalmazása intravénásan történik. Az optimális SAA-szint  $\geq 0,1$  E/ml; ha ez nem figyelhető meg, az adagolás ütemezése egyénileg módosítandó. Ha az intravénásan alkalmazott Enrylaze-t hétfő/szerda/pénteki adagolási rend szerint adják be, a mélyponti SAA-szintet a pénteki dózis beadását követően 72 órával javasolt megmérni, még a következő hétfői dózis beadása előtt. Amennyiben nem figyelhető meg  $\geq 0,1$  E/ml-es SAA-szint, érdemes megfontolni az Enrylaze intramuszkuláris alkalmazására vagy a 48 órás (intravénás vagy intramuszkuláris) adagolásra való áttérést. Ha az Enrylaze alkalmazása 48 óránként történik intravénásan, és a 48 óránkénti SAA-szint-monitorozás keretében nem figyelhető meg  $\geq 0,1$  E/ml-es SAA-szint, fontolóra kell venni az intramuszkuláris alkalmazásra való áttérést (lásd 4.2 pont).

### Hyperszenzitivitási reakciók

Klinikai vizsgálatokban a betegeknél 3-as és 4-es fokozatú hyperszenzitivitási reakciók alakultak ki az Enrylaze alkalmazását követően (lásd 4.3 és 4.8 pont). Hyperszenzitivitási reakciók nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő intravénásan alkalmazott kezelés mellett, mint az intramuszkuláris alkalmazás esetében.

A súlyos allergiás reakciók kockázata miatt az Enrylaze olyan környezetben alkalmazandó, ahol rendelkezésre állnak resuscitációs eszközök és az anaphylaxia kezeléséhez szükséges egyéb készítmények. Az Enrylaze alkalmazását abba kell hagyni súlyos hyperszenzitivitási reakciókat mutató betegeknél (lásd 4.3 pont).

### Pancreatitis

Klinikai vizsgálatok keretében Enrylaze-zel kezelt betegeknél pancreatitis előfordulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont).

Azokat a betegeket, akiknek a pancreatitishez hasonló tünetei vannak, a diagnózis felállítása érdekében ki kell vizsgálni.

Az Enrylaze alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél necrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitis alakul ki.

Amennyiben a lipáz- vagy amilázszint  $> 2 \times$  ULN mértékűre emelkedik, vagy ha szimptomatikus pancreatitis alakul ki, az Enrylaze alkalmazását az ULN eléréséig és a tünetek csillapodásáig fel kell függeszteni. A pancreatitis rendeződését követően az Enrylaze-kezelés folytatható.

#### Glükóz-intolerancia

Klinikai vizsgálatok keretében Enrylaze-t kapó betegeknél glükóz-intolerancia előfordulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegek glükózszintjét a kiinduláskor és a kezelés ideje alatt rendszeresen ellenőrizni kell. Hyperglykaemiás betegeknél szükség szerint inzulinkezelés alkalmazandó.

#### Véralvadási betegségek

Az L-aszparagináz-terápiával összefüggésben thromboticus és vérzéses eseményekről, többek között sinus sagittalis thrombosisról és pulmonalis embolisatióról számoltak be. Thromboticus vagy haemorrhagiás események kialakulása esetén a tünetek rendeződéséig az Enrylaze-kezelést fel kell függeszteni; a rendeződést követően az Enrylaze-kezelés folytatható.

#### Hepatotoxicitás

Klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok alapján az Enrylaze-t magában foglaló terápia hepatotoxicitást okozhat (lásd 4.8 pont).

A betegeket megfigyelés alatt kell tartani a hepatotoxicitás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. A kezelést megelőzően, illetve az Enrylaze-kezelés ideje alatt klinikailag szükséges esetekben a bilirubin és a transzaminázok szintjét ellenőrizni kell. Súlyos májtoxicitás esetén az Enrylaze-kezelést abba kell hagyni és szupportív kezelést kell nyújtani.

#### Neurotoxicitás

Bármely aszparagináz-terápiára igaz, hogy a kezelés ideje alatt a központi idegrendszer (KIR) érintő toxicitások alakulhatnak ki, úgymint encephalopathia, görcsrohamok, KIR-depressio vagy posterior reverzibilis encephalopathia syndroma (PRES).

Ritka esetekben PRES alakulhat ki az aszparagináz-terápiák során. Ezt a szindrómát mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálattal (MRI) észlelhető, elsődlegesen az agy hátsó részében kialakuló (néhány nap – hónap leforgása alatt) reverzibilis laesiók/oedemák jellemzik. A PRES tünetei közé elsősorban az emelkedett vérnyomás, görcsrohamok, fejfájás, mentális állapot-változás és akut látáskárosodás (főként corticalis vakság vagy homonim hemianopsia) tartoznak.

Nem egyértelmű, hogy a PRES-t az aszparagináz-kezelés, az egyidejűleg alkalmazott egyéb kezelés vagy a társbetegségek okozzák-e. A PRES-t tünetileg kezelik, többek között a görcsrohamok oldását szolgáló intézkedésekkel. Az egyidejűleg alkalmazott immunosuppresszív gyógyszerek abbahagyására vagy dózisének csökkentésére lehet szükség. Javasolt szakember tanácsát kérni.

#### Fogamzásgátlás

A kezelés ideje alatt és az Enrylaze végső dózisének beadását követően további 3 hónapig fogamzásgátlást kell alkalmazni. Az Enrylaze-kezelés elindítása előtt a nőknél terhességi tesztet kell végezni. Mivel az orális fogamzásgátlók és az Enrylaze közötti közvetett kölcsönhatás nem zárható ki, a fogamzó- vagy nemzőképes korban lévő betegeknél a kezelés ideje alatt hatékony, nem hormonális fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

#### Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

### Általános információk

Aszparagináz alkalmazása előtt figyelembe kell venni az azon gyógyszerekkel való kölcsönhatások lehetőségét, melyek farmakokinetikájára vagy farmakodinámiájára hatással lehetnek a májfunkció vagy a plazmafehérjeszint aszparagináz által előidézett változásai. Az aszparagináz a májfunkcióra kifejtett hatása révén fokozhatja az egyéb gyógyszerekkel összefüggő toxicitást.

### Vinkrisztin

Az aszparagináz vinkrisztinnel egyidejűleg történő vagy közvetlenül azt megelőző alkalmazása összefüggésben állhat a vinkrisztin fokozott toxicitásával. Az aszparagináz gátolja a vinkrisztin hepaticus clearance-ét.

### Metotrexát, citarabin

Nem klinikai adatok arra utalnak, hogy az L-aszparagináz előzetes vagy egyidejű alkalmazása csökkenti a metotrexát és a citarabin hatását. Az L-aszparagináz metotrexátot vagy citarabint követő alkalmazása szinergisztikus hatást eredményez. Az L-aszparagináz szekvenciafüggő alkalmazásának a metotrexát és citarabin hatásosságára való klinikai hatása azonban nem ismert.

### Glükokortikoidok

Az aszparagináz glükokortikoidokkal (pl. prednizzonnal) egyidejűleg történő vagy azokat közvetlenül megelőző alkalmazása befolyásolhatja a véralvadási paramétereket, csökkentve például a fibrinogén és az antitrombin III szintjét.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes korú nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A férfiaknak és nőknek az Enrylaze-t tartalmazó kemoterápiás kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Mivel nem ismert, hogy az aszparaginázzal folytatott kezelést követően mennyi idővel biztonságos teherbe esni vagy gyermeket nemzeni, a férfiaknak és nőknek a kezelés abbahagyását követően legalább további 3 hónapig folytatniuk kell a hatékony fogamzásgátlás alkalmazását. Mivel az orális fogamzásgátlók és az Enrylaze közötti közvetett kölcsönhatás nem zárható ki, a fogamzó- vagy nemzöképes korban lévő betegeknek a kezelés ideje alatt hatékony, nem hormonális fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.4 pont).

### Terhesség

A rekombináns krizantazpáz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az *Erwinia chrysanthemiből* előállított L-aszparaginázzal kezelt vemhes állatok körében végzett vizsgálatok alapján a rekombináns krizantazpáz terhes nőnél alkalmazva embrionális és magzatkárosodást okozhat (lásd 5.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nőknél az Enrylaze alkalmazásának megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni. Az Enrylaze-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi, valamint a magzatra gyakorolt potenciális kockázat ellenére indokolja a kezelést. Ha a készítményt terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg az Enrylaze-kezelés ideje alatt teherbe esik, az illetőt tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt potenciális veszélyről.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a rekombináns krizantazpáz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A súlyos mellékhatások kialakulásának szoptatott csecsemőknél/gyermeknél fennálló potenciális kockázata miatt az édesanyáknak javasolni kell, hogy az Enrylaze-kezelés ideje alatt, illetve az utolsó dózis beadását követő két hétben ne szoptassanak.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a rekombináns krizantazpáz termékenységre való hatásáról. Az *Erwinia chrysanthemiből* előállított krizantazpázzal kezelt patkányok körében végzett, termékenységet és korai embrionális fejlődést tanulmányozó vizsgálatban nem figyeltek meg a nőstények vagy hímek termékenységére kifejtett hatást (humán expozícióhoz viszonyított expozíciós tőrés határ < 1) (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Enrylaze kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ez a befolyásoló hatás a kezelés során esetlegesen előforduló mellékhatásokból fakad (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Egy klinikai vizsgálatban az Enrylaze-kezelésben részesülő betegek 59%-ánál fordultak elő súlyos mellékhatások. A leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások a következők voltak: lázas neutropenia (29%), pyrexia (10%), vomitus (8%), sepsis (7%), készítménnyel szembeni hypersensitivitás (6%), nausea (6%) és pancreatitis (5%).

A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: anaemia (52%), vomitus (49%), thrombocytopenia (42%), neutropenia (41%), nausea (38%), lázas neutropenia (32%), kimerültség (32%), pyrexia (32%), csökkent étvágy (29%), emelkedett transzaminázszint (29%), abdominalis fájdalom (27%), csökkent fehérvérsejtszám (27%), fejfájás (25%), hasmenés (22%) és csökkent limfocitaszám (20%).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatban jelentett mellékhatásokat az 1. táblázat mutatja be szervrendszeri osztályok és gyakoriság szerint. A megállapított gyakorisági adatok olyan betegektől származnak (n = 228), akik többféle gyógyszerrel végzett kemoterápiás kezelési protokoll mellett 6 dózis Enrylaze-t kaptak. Az alábbi mellékhatások némelyike, például a csontvelő suppressiójából eredő reakciók, valamint a fertőzések ismertén összefüggésbe hozhatók a többféle gyógyszerrel végzett kemoterápiás kezelési protokollokkal, és az Enrylaze hozzájáruló szerepe nem egyértelmű. Egyes mellékhatások esetében a kialakuláshoz a kezelési protokoll keretében alkalmazott egyéb készítmények járulhattak hozzá.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nem ismert (a gyakoriság rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek bemutatásra.

### **1. táblázat: A többféle gyógyszerrel végzett kemoterápiás kezelés mellett Enrylaze-t kapó betegeknél megfigyelt mellékhatások (JZP458-201 jelű vizsgálat)**

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	Gyakori	sepsis
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	anaemia, thrombocytopenia, neutropenia, lázas neutropenia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	gyógyszer-hypersensitivitás
	Gyakori	anaphylaxiás reakció, hypersensitivitás
<b>Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyperglykaemia, hypoalbuminaemia
	Gyakori	hypertriglyceridaemia, hypoglykaemia, hyperammonaemia

<b>Pszichiátriai kórképek</b>	Nagyon gyakori	szorongás
	Gyakori	irritabilitás
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	fejfájás
	Gyakori	szédülés
	Nem gyakori	sinus sagittalis superior thrombosis
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	Gyakori	hypotensio
	Nem gyakori	vena jugularis thrombosis, mélyvéna thrombosis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	Gyakori	pulmonalis embolisatio
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	vomitus, nausea, abdominalis fájdalom, hasmenés
	Gyakori	Pancreatitis
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Gyakori	maculo-papulosus kiütés, pruritus, kiütés, urticaria, erythemás kiütés
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Nagyon gyakori	végtagfájdalom
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	Nagyon gyakori	kimerültség, pyrexia
	Gyakori	fájdalom az injekció helyén, reakció az injekció helyén
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	Nagyon gyakori	emelkedett transzaminázszint, csökkent fehérvérsejtszám, csökkent limfocitaszám, testtömegcsökkenés, emelkedett bilirubin vérszint
	Gyakori	kreatinin vérszint emelkedett, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, csökkent fibrinogén vérszint, csökkent antitrombin III-szint
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>	Nagyon gyakori	contusio
	Gyakori	infúzióval összefüggő reakció

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Hyperszenzitivitás*

Az Enrylaze klinikai vizsgálatában hyperszenzitivitási reakciók előfordulását jelentették. A készítménnyel szembeni hyperszenzitivitás előfordulási gyakorisága 11% volt, és a betegek 8%-ánál súlyos formában jelentkezett. Az anaphylaxiás reakciók előfordulási gyakorisága 2% volt, és minden betegnél súlyos formában jelentkezett. Összességében gyakrabban figyeltek meg hyperszenzitivitási reakciót azoknál a betegeknél, akik intravénásan kapták az Enrylaze-t. A hyperszenzitivitási reakciók 10%-os gyakorisággal vezettek a kezelés abbahagyásához (lásd 4.4 pont).

##### *Pancreatitis*

Az Enrylaze klinikai vizsgálatában pancreatitis eseteiről számoltak be, köztük életet veszélyeztető esetekről is. A pancreatitis előfordulási gyakorisága 7% volt, a súlyos pancreatitisé 5%, az életet veszélyeztető pancreatitisé pedig 1%. Az acut pancreatitist követően egy betegnél pancreas pseudocysta alakult ki, amely szövődmény nélkül rendeződött. A JZP458-201 vizsgálatban a pancreatitis esetek 5%-os gyakorisággal vezettek a kezelés abbahagyásához (lásd 4.4 pont).

#### Felnőttek és egyéb különleges betegcsoportok

Habár a biztonságossági profilt nem tanulmányozták 25 évnél idősebb felnőttek körében, bizonyos mellékhatások, úgymint hepatotoxicitás, thrombosis és pancreatitis, gyakrabban fordultak elő másféle



aszparagináz-készítményt kapó, acut lymphoblastos leukaemiában szenvedő felnőtteknél, mint gyermek-, illetve serdülőkorú betegeknél.

### Immunogenitás

A beszámoló szerinti krizantazpáz és más, *E. coliból* előállított aszparaginázok között keresztreakció nem vagy csak kismértékben mutatkozott.

Mint minden terápiás fehérjekészítmény esetében, itt is fennáll az immunogenitás eshetősége. Az immunogenitási adatok nagyban függenek a vizsgálat szenzitivitásától és specificitásától, és azokat számos tényező befolyásolhatja, többek között a vizsgálat módszere, a mintakezelés, a mintavétel időpontja, az egyidejűleg alkalmazott kezelések és a társbetegségek. Következésképpen az Enrylaze elleni és az egyéb készítmények elleni antitestek incidenciájának az összehasonlítása félrevezető lehet.

Az Enrylaze-t intramuscularis injekció (n = 167) vagy intravénás infúzió (n = 61) formájában kapó betegeken végzett elemzés kimutatta, hogy a 228 beteg közül 116-nál (51%) volt pozitív az Enrylaze-zel szembeni gyógyszerellenes antitestek (anti-drug antibodies, ADA) jelenlétét mérő vizsgálat, 8 esetben (7%) már az 1. adagolás előtt.

Az ADA-pozitív betegek közül összesen 23-nál (20%) jelentkeztek hyperszenzitivitási reakciók, akik közül 6-nál (5%) voltak jelen neutralizáló antitestek. A 112 ADA-negatív beteg közül 7-nél (6%) jelentkezett hyperszenzitivitási reakció.

A teljes kúra alatt 73 beteg (63%) vált legalább egyszer ADA-negatívvá.

#### *Intravénás infúzió*

- Összesen 34 beteget (56%) találtak ADA-pozitívnak.
- Közülük 1 beteg már az 1. adag beadása előtt ADA-pozitív volt.
- Az Enrylaze alkalmazását követően 33 betegnél termelődött ADA. Közülük a későbbiekben 18 beteg lett ADA-negatív legalább egyszer a klinikai vizsgálat ideje alatt.
- A vizsgálat ideje alatt 12 betegnél (35%) jelentkeztek hyperszenzitivitási reakciók és közülük 2-nél voltak jelen neutralizáló antitestek. A 27 ADA-negatív beteg közül 4-nél (15%) jelentkeztek hyperszenzitivitási reakciók.

#### *Intramuscularis injekció*

- Összesen 82 beteget (49%) találtak ADA-pozitívnak.
- Közülük 7 beteg már az 1. adag beadása előtt ADA-pozitív volt.
- Az Enrylaze alkalmazását követően 75 betegnél termelődött ADA. Közülük a későbbiekben 55 beteg lett ADA-negatív legalább egyszer a klinikai vizsgálat ideje alatt.
- A vizsgálat ideje alatt 11 betegnél (13%) jelentkeztek hyperszenzitivitási reakciók és közülük 4-nél voltak jelen neutralizáló antitestek. A 85 ADA-negatív beteg közül 7-nél (8%) jelentkeztek hyperszenzitivitási reakciók.

Az ADA jelenléte és a hyperszenzitivitási reakciók előfordulása között nem mutatkozik összefüggés. Az érintett ADA-pozitív betegek esetében ez nem befolyásolta a SAA szintjét, ami az 1. kezelési ciklusban minden 48 és 72 óra elteltével végzett mérésnél  $\geq 0,1$  E/ml maradt. Nem figyeltek meg az Enrylaze farmakokinetikájára kifejtett hatást sem, és az ADA-jelenlét nem bizonyult jelentős tényezőnek a populációs farmakokinetikai elemzésben.

### Gyermekek és serdülők

A JZP458-201 vizsgálatban részt vevő betegek többsége (197/228; 86%) 18 év alatti gyermek és serdülő volt, így a mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának más korcsoportokkal való összehasonlítása célszerűtlen.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### 4.9 Túladagolás

Nem jelentettek klinikai tünetekkel járó Enrylaze-túladagolást, és nem áll rendelkezésre specifikus ellenszer. A kezelés szimptomatikus és szupportív.

### 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

#### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antineoplasztikus szerek ATC kód: L01XX02.

##### Hatásmechanizmus

Az aszparagináz egy olyan enzim, amely az L-aszparagin L-aszparaginsavvá és ammóniává alakulását katalizálja. Az Enrylaze farmakológiai hatása a leukémiás sejtek plazmaaszparagin-depléció révén történő elpusztításán alapul. Azok a leukémiás sejtek, melyeknek az aszparagin-szintetáz expressziója alacsony, aszparagin-szintézisre kevésbé képesek, így exogén forrásból származó aszparagint igényelnek a túléléshez.

##### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Enrylaze hatásosságát és biztonságosságát klinikai vizsgálatokban igazolták, többek között egy nyílt elrendezésű, kétrészes, több kohorszos, multicentrikus, többféle gyógyszerrel végzett kemoterápiás kezelési protokollt alkalmazó vizsgálatban is, melybe 228 olyan, ALL-ben vagy LBL-ben szenvedő felnőtt és gyermek-, illetve serdülőkorú beteget vontak be, akiknél hypersensitivitás alakult ki egy korábban alkalmazott, hosszú hatású, *E. coliból* származó aszparaginázzal szemben. A betegek medián életkora 10 év volt (tartomány: 1–25 év).

A korábban alkalmazott hosszú hatású, *E. coliból* származó aszparagináz-kezelés csaknem minden beteg esetében a pegaszpargázt jelentette, egy beteg kivételével, aki egyéb típusú, *E. coliból* származó aszparaginázt kapott. A JZP458-201 vizsgálatban 190 beteg (83%) tapasztalt hypersensitivitást ( $\geq 3$ . fokút) a hosszú hatású, *E. coliból* származó aszparaginázzal szemben, 15 betegnél (7%) csendes inaktiváció alakult ki, 23-nál (10%) pedig inaktivációt eredményező allergiás reakció jelentkezett. A kapott Enrylaze-kúrák száma 1 és 15 közötti volt.

A betegek az *E. coliból* származó aszparagináz minden egyes, a betegek kezelési tervéből még hátra lévő adagja helyett 6 adag Enrylaze-t kaptak vagy intramuscularisan, 25 mg/m<sup>2</sup> vagy 37,5 mg/m<sup>2</sup> dózisban heti három alkalommal (hétfőn/szerdán/pénteken), vagy 25 mg/m<sup>2</sup> dózisban hétfőn és szerdán, majd 50 mg/m<sup>2</sup> dózisban pénteken intravénás infúzióban vagy intramuscularis injekcióként.

A hatásosság megállapításához legalább 0,1 E/ml-es mélyponti szérumaszparagináz-aktivitási (nadir serum asparaginase activity, NSAA) szint elérését és fenntartását kellett bizonyítani. A  $\geq 0,1$  E/ml-es szérumaszparagináz-aktivitási szint bizonyítottan korrelál az aszparagin-deplécióval, ami előrejelzi a klinikai hatásosságot (lásd 5.2 pont).

A klinikai vizsgálatok során a megadott adagolási rendekre vonatkozóan megfigyelt NSAA-szinteket a 2. táblázat mutatja be.

## 2. táblázat: Klinikai vizsgálatokban megfigyelt $\geq 0,1$ E/ml-es NSAA-szintek

Mintavétel ideje	intramuscularisan 25 (H, Sz) / 50 (P) mg/m <sup>2</sup>	intravénásan 25 (H, Sz) / 50 (P) mg/m <sup>2</sup>
48 óra elteltével	95,9% [90,4%; 100,0%]	89,8% [82,1%; 97,5%]
72 óra elteltével	89,8% [81,3%; 98,3%]	40,0% [26,4%; 53,6%]

H, Sz = hétfőn, szerdán

H, Sz, P = hétfőn, szerdán, pénteken

Az egyéb javasolt adagolási ütemezéseket a nagyon hasonló protokollok esetében megfigyelt farmakokinetikai eredmények és válaszarányok interpolációja alapján határozták meg.

### Gyermekek és serdülők

A testfelszín (BSA) alapján számított, javasolt adagolási rendeket követve a kor függvényében (1 hónap – 39 év) nem várható klinikailag jelentős különbség a  $\geq 0,1$  E/ml-es terápiás NSAA-szint elérésének valószínűségében.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Enrylaze farmakokinetikáját az SAA alapján állapították meg. A betegek 6 adag Enrylaze-t kaptak, melyeket vagy intramuscularisan adtak be különböző dózisokban hétfőn, szerdán és pénteken, vagy intramuscularis vagy intravénás formában 25 mg/m<sup>2</sup> dózisban hétfőn és szerdán, majd 50 mg/m<sup>2</sup> dózisban pénteken a beteg kezelési tervéből még hátra lévő minden egyes, *E. coliból* származó hosszú hatású aszparagináz adagja helyett. A rekombináns krizantazpáz maximális SAA-ja ( $C_{max}$ ) és SAA–idő görbe alatti területe (AUC) nagyjából arányosan növekszik a 12,5 és 50 mg/m<sup>2</sup> közötti dózistartományban. A rekombináns krizantazpáz utolsó dózisa utáni 48. órában ( $C_{mélyponti,48}$ ) vagy 72. órában ( $C_{mélyponti,72}$ ) mért mélyponti SAA értékeit a 3. táblázatban foglaljuk össze.

## 3. táblázat: Az Enrylaze farmakokinetikai paraméterei az SAA alapján

Farmakokinetikai paraméter <sup>a</sup>	Átlag (95%-os CI) az utolsó dózis után			
	25/25/50 mg/m <sup>2</sup> hétfőn, szerdán, pénteken		25/25/50 mg/m <sup>2</sup> hétfőn, szerdán, pénteken	
	intramuscularisan		intravénásan	
$C_{mélyponti,48}$ (E/ml)	N = 49	0,66 (0,54-0,77)	N = 59	0,25 (0,20-0,29)
$C_{mélyponti,72}$ (E/ml)	N = 49	0,47 (0,35-0,59)	N = 50	0,10 (0,07-0,13)

<sup>a</sup>:  $C_{mélyponti,48}$ : A mélyponti SAA az 1. ciklus utolsó 25 mg/m<sup>2</sup>-es dózist követő 48. órában;  $C_{mélyponti,72}$ : A mélyponti SAA az 1. ciklus utolsó 50 mg/m<sup>2</sup>-es dózist követő 72. órában.

### Felszívódás

A rekombináns krizantazpán medián  $T_{max}$ -ideje 16 óra intramuscularis alkalmazást követően. Intramuscularis alkalmazás esetén az átlagos abszolút biohasznosulás 38%.

### Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a rekombináns krizantazpáz eloszlási térfogatának mértani átlaga (CV %) 1,75 l/m<sup>2</sup> (14%).

### Biotranszformáció

A rekombináns krizantazpáz katabolikus úton várhatóan kisméretű peptidekké metabolizálódik.

### Elimináció

Intravénás alkalmazást követően a rekombináns krizantazpáz clearance-ének mértani átlaga (CV%) 0,14 l/óra/m<sup>2</sup> (20%).

A felezési idő mértani átlaga (CV%) 8,6 óra (13%) intravénás alkalmazást, illetve 18,8 óra (11%) intramuscularis alkalmazást követően.

### Különleges betegcsoportok

#### *Vese- és májkárosodás*

Nem végeztek célzott vizsgálatokat az Enrylaze vese- vagy májkárosodásban való alkalmazásával kapcsolatban.

Kezelés közben nincs szükség a dózis módosítására azoknál a betegeknél, akiknél az összbilirubin  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ; korlátozottak az adatok az Enrylaze azon betegeknél való alkalmazására vonatkozóan, akiknél az összbilirubin  $> 3 - \leq 10 \times \text{ULN}$ .

Nincs szükség dózismódosításra korábbról fennálló enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin  $> 1-3 \times \text{ULN}$  vagy GOT  $> \text{ULN}$ ). Korábbról fennálló súlyos májkárosodásban szenvedők esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat bármilyen dóziszajánlás alátámasztásához. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedők esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat bármilyen javasolt dózis alátámasztására.

#### *Életkor, testtömeg, testfelszín és nem*

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az Enrylaze farmakokinetikájában a testtömeg (9–131 kg) vagy a nem (n = 138 férfi; n = 88 nő) függvényében a testfelszín szerinti dózismódosítást követően.

A rekombináns krizantazpáz eloszlási térfogata és clearance-e a testfelszín növekedésével arányosan növekszik (0,44–2,53 m<sup>2</sup>).

Az életkor befolyásolja a felszívódási sebességi állandót, mivel a fiatalabb vizsgálati alanyoknál a felszívódási sebességi állandó nagyobb, így ők korábban érik el a T<sub>max</sub>-ot.

#### *Rassz*

A fekete bőrű vagy afroamerikai betegeknél (n = 24) a clearance 25%-kal alacsonyabb volt, ami a populációs átlaghoz (n = 226) képest fokozott SAA-expozíciót eredményezhet. Nincs szükség dózismódosításra az afroamerikai populációban. Nem figyeltek meg klinikai jelentős különbségeket a clearance-ben a hispán/latinó (n = 73) és nem hispán/latinó (n = 139) betegek között.

#### *Neutralizáló antitestek*

Az egyéb aszparagináz-készítményekhez hasonlóan, az ismételt adagolás mellett specifikus neutralizáló antitestek kialakulása volt megfigyelhető.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egy vizsgálatban legfeljebb 14 egymást követő napon intravénásan adott rekombináns krizantazpáz alkalmaztak patkányok több csoportjánál. Azokat az aszparaginázokra jellemző mellékhatásokat, amiket korábban még nem kezelt (naiv) állatoknál tapasztaltak, a maximális humán expozíciónál több mint 3,6× nagyobb expozíció esetén figyeltek meg.

Az Enrylaze alkalmazásával összefüggésben nem végeztek karcinogenitási, mutagenitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat.

A patkányokon és nyulakon végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatokban az *Erwinia chrysanthemiből* előállított L-aszparagináz a klinikai vizsgálatokban tanulmányozottól alacsonyabb expozíció mellett anyai toxicitást, fokozott reszorpciót, post-implantációs vetélést, embryofoetalis toxicitást és/vagy egyértelmű abnormalitásokat okozott (expozíciós tűrészár < 1).

A patkányokon végzett termékenységi, valamint pre- és postnatális fejlődési vizsgálatokban az *Erwinia chrysanthemiből* előállított L-aszparagináz nem fejtett ki káros hatást a termékenységre vagy a fejlődésre, de az expozíciók alacsonyabbak voltak, mint a klinikai vizsgálatok keretében megfigyelt értékek (expozíciós tűréshatár < 1).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Trehalóz-dihidrát  
Nátrium-klorid  
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)  
Dinátrium-foszfát  
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát  
Poliszorbát 80  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel a 6.6 pontban felsoroltak kivételével. Ez azokra a gyógyszerekre is vonatkozik, amiket az Enrylaze-zel közös infúziós szereléken keresztül adnak be infúzióban.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

3 év.

#### Alkalmazás közbeni stabilitási adatok

Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás/hígítás módja eleve kizárja a mikrobiális kontamináció kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

#### *Intramuscularisan beadandó készítmény*

Polipropilén fecskendőben történő tároláskor az intramuscularisan beadandó készítmény kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) legfeljebb 8 órán át, hűtőszekrényben tárolva (2 °C – 8 °C) 24 órán át igazolt.

#### *Intravénásan beadandó készítmény*

Az intravénásan beadandó készítmény kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) 12 órán át, hűtőszekrényben tárolva (2 °C – 8 °C) 24 órán át igazolt. A tárolási idő akkortól számítandó, hogy megkezdik a megfelelő mennyiség felszívását a bontatlan injekciós üvegből. A polietilénnel bélelt infúziós zsákban való tárolhatóság ideje a 2 órás beadási időtartamot is magában foglalja (lásd 6.6 pont).

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), álló helyzetben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2 ml-es I-es típusú boroszilikát üvegből készült, halobutil gumidugóval, alumínium kupakkal és lila színű műanyag lepattintható védőlappal ellátott injekciós üveg.

Kiszerelés: 3 injekciós üveg

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

### Óvintézkedések

Kompatibilitást az alábbi anyagok esetén igazolták. Más anyagokat nem vizsgáltak.

- Polipropilén fecskendők
- PVC-ből, poliolefinből, poliamidból és etilén-vinil-acetátból készült intravénás infúziós szerelékek

### Elkészítésre vonatkozó utasítások

- A 4.2 pontban megadottak szerint határozza meg az adagolást és az Enrylaze injekciós üvegek szükséges számát az adott beteg BSA-ja alapján. A teljes adaghoz egynél több injekciós üvegre lehet szükség.
- Vegye ki a megfelelő számú Enrylaze injekciós üveget a hűtőszekrényből.
  - Ne rázza fel az injekciós üvegeket.
  - Minden injekciós üveget meg kell vizsgálni, hogy nincsenek-e benne részecskék. Ha részecskék figyelhetők meg és/vagy az injekciós üvegben lévő folyadék nem tiszta, akkor azt az injekciós üveget nem szabad felhasználni.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű Enrylaze-t a fecskendőbe.

### *További lépések az intravénás infúzió elkészítéséhez*

- A fecskendőbe előkészített Enrylaze-dózist tovább kell hígítani egy 100 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot tartalmazó infúziós zsákban.
- Az intravénás infúzió elkészített dózisának tiszta, szabad szemmel látható részecskéktől mentes folyadéknak kell lennie.
  - Ha az intravénás infúzió elkészített dózisában részecskék láthatók, az oldatot nem szabad felhasználni.
  - A megadott tárolási idő a megfelelő mennyiség injekciós üvegből való felszívásától számítandó (lásd 6.3 pont).
  - A 12 vagy 24 órás tárolási idő az infúzió 2 órás javasolt beadási időtartamát is magában foglalja.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1747/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**



**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

AGC Biologics, Inc. (kereskedelmi nevén CMC Biologics, Inc.)  
Vandtaarnsvej 83B Soeborg  
Copenhagen DK-2860  
Dánia

A gyártási tételek végfelfeladásáért felelős gyártó neve és címe

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

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Enrylaze 10 mg/0,5 ml oldatos injekció/infúzió  
Rekombináns krizantazpáz

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg rekombináns krizantazpázt tartalmaz injekciós üvegenként, 0,5 ml oldatban.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (a pH beállításához), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció/infúzió  
3 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás vagy intramuscularis alkalmazásra.  
Nem szabad felrázni!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Álló helyzetben tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/23/1747/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekció/infúzió  
rekombináns krizantazpáz  
Iv. vagy im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Enrylaze 10 mg/0,5 ml oldatos injekció/infúzió rekombináns krizantazpáz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Enrylaze és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Enrylaze alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Enrylaze-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Enrylaze-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Enrylaze és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Enrylaze a rekombináns krizantazpáz nevű hatóanyagot tartalmazza. Az egy olyan gyógyszer, melyet más gyógyszerekkel együtt az akut limfoid leukémia (ALL) és a limfoblasztos limfóma (LBL) kezelésére alkalmaznak. Az Enrylaze 1 hónapos vagy idősebb betegeknek adható.

Az Enrylaze egy olyan fehérjét tartalmaz, amelyet laboratóriumban állítanak elő rekombináns DNS-technológiával. Ez a fehérje úgy működik, hogy csökkenti az aszparagin nevű, az ALL és LBL rákos sejtek túléléséhez szükséges fehérje szintjét.

#### 2. Tudnivalók az Enrylaze alkalmazása előtt

##### Nem kaphat Enrylaze-t:

- ha súlyosan allergiás az Enrylaze-re;
- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha jelenleg súlyos hasnyálmirigy-gyulladásban (pankreatitiszben) szenved;
- ha súlyos hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) alakult ki korábbi aszparagináz-terápiák után;
- ha súlyos vérrögképződést tapasztalt korábbi aszparagináz-terápiák után;
- ha súlyos vérzéses esemény lépett fel korábbi aszparagináz-terápiák után.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Enrylaze alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Enrylaze-zel folytatott kezelés során az alábbi problémák merülhetnek fel:

- súlyos allergiás reakciók, melyek akár életveszélyesek is lehetnek – a kórház gondoskodik róla, hogy fel legyen készülve a kezelés során esetlegesen kialakuló allergiás reakciók kezelésére;

- hasnyálmirigy-gyulladás – a gyomortájékon vagy hátban tapasztalható diszkomfortérzés vagy fájdalom hasnyálmirigy-gyulladás jele lehet, és azonnal jelentenie kell kezelőorvosának;
- a szervezet vércukorszint-szabályozásában beálló változás – a kezelés ideje alatt kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell a vércukorszintet, és szükség esetén inzulinnal látja el;
- szokatlan vérzések események vagy vérrögképződés – ezek bármelyikének előfordulása esetén kezelőorvosa felfüggeszti a kezelést a probléma rendeződéséig;
- májproblémák – kezelőorvosa rendszeres orvosi vizsgálatoknak veti alá annak ellenőrzése érdekében, hogy van-e bármiféle probléma a májával, és szükség esetén kezelésben részesíti;
- központi idegrendszert érintő toxicitás, például görcsrohamok és károsodott neurológiai funkció – ezenfelül a (jellemzően fejfájással, zavartsággal, görcsrohamokkal és látásvesztéssel társuló) poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma esetei vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, görcsrohamok esetén pedig epilepsziaellenes gyógyszerekkel folytatott kezelést tehetnek szükségessé.

### **Felügyelet az Enrylaze-kezelés ideje alatt**

Az Enrylaze-kezelés ideje alatt, illetve után megfigyelés alatt fogják tartani az alábbiak észlelése/ellenőrzése érdekében:

- allergiás reakciók;
- a hasnyálmirigy és a máj működése;
- vércukorszint.

### **Egyéb gyógyszerek és az Enrylaze**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen akkor fontos tájékoztatnia kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következőket kapta vagy kapja jelenleg:

- metotrexát vagy citarabin (daganatos betegségek kezelésében használatos gyógyszerek) – közvetlenül az Enrylaze előtt alkalmazva ezeket a gyógyszereket, a hatásuk fokozódhat.
- vinkrisztin (daganatos betegségek kezelésében használatos gyógyszer) – a vinkrisztin és az Enrylaze együttes alkalmazása fokozhatja a vinkrisztinnel összefüggő toxicitást.
- glükokortikoidok (gyulladáscsökkentőként alkalmazott gyógyszerek) – ezek közvetlenül az Enrylaze előtt alkalmazva fokozhatják a vérrögképződés kockázatát.

### **Terhesség**

Az Enrylaze nem alkalmazható terhesség során, és a kezelés megkezdése előtt a nőknek ellenőrizniük kell, hogy nem áll-e fenn terhesség. Ha Ön terhes vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Szoptatás**

Az Enrylaze-kezelés ideje alatt, illetve azt követően két hétig nem javasolt szoptatnia, mert kockázatot jelenthet a szoptatott csecsemőre nézve.

### **Családtervezés**

Az Enrylaze-kezelés ideje alatt és az utolsó alkalmazást követően további 3 hónapig a férfiaknak és a nőknek egyaránt fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és tartózkodniuk kell a gyermeknemzéstől és a fogamzástól. Az Enrylaze-zel folytatott kezelés ideje alatt a nőknek nem ajánlatos hormonális fogamzásgátlót alkalmazniuk.

A kezelés megkezdése előtt a nőknek terhességi tesztet kell végezniük.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Enrylaze émelygést és fejfájást okozhat. Ez hatással lehet a gépjárművezetési és gépkezelési képességeire.

### **Az Enrylaze nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell alkalmazni az Enrylaze-t?**

Kezelőorvosa dönti el, hogy milyen adagban, illetve hogy a vénájába adott infúzióként vagy izomba adott injekcióként kapja-e a készítményt. Előfordulhat, hogy az Enrylaze alkalmazása előtt más gyógyszereket is kapni fog, például paracetamolt, H1-receptor-blokkolót és H2-receptor-blokkolót.

Az alkalmazott adag és a beadás módja az Ön egyéni állapotától, testfelszínének nagyságától és a terápiára adott reakciójától függően változhat.

Ha az Enrylaze-t a vénájába adják be, a beadás 2 órán keresztül történik. Ha az Enrylaze-t izomba kapja, elképzelhető, hogy több különböző helyre kap injekciót.

#### **Ha úgy gondolja, hogy az előírtnál több Enrylaze-t kapott**

Ha aggályai vannak, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy egy másik egészségügyi szakemberhez.

#### **Ha úgy gondolja, hogy az Enrylaze egy adagja kimaradt**

Ha aggályai vannak, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy egy másik egészségügyi szakemberhez.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az Enrylaze-zel kezelt betegeknél az alábbi mellékhatásokról számoltak be.

#### **Súlyos mellékhatások**

##### **Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következőket tapasztalja:**

Súlyos allergiás reakcióra utaló tünetek, úgymint arcduzzanat, légszomj, szénanáthaszerű tünetek, kiütés, hidegrázás, zihálás, kipirulás, hányás, magas vagy alacsony vérnyomás. Súlyos esetekben anafilaxia (légzési nehézséggel, duzzanattal, szédüléssel, szapora szívveréssel, verejtékezéssel és eszméletvesztéssel járó súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakció) is kialakulhat.

Vérrögképződésre, például a tüdő véredényeiben kialakuló vérrögképződésre utaló tünetek, köztük hirtelen jelentkező légszomj, mellkasi fájdalom, vér felköhögése, vagy az agy véredényeiben kialakuló vérrögre utaló tünetek, köztük gyengeség/tompultság, görcsrohamok, nehezített beszéd vagy súlyos fejfájás.

Hasnyálmirigy-gyulladásra (pankreatitiszre) utaló tünetek, úgymint hasi fájdalom, hányinger, hányás, hátfájás vagy étvágycsökkenés.

#### **Egyéb mellékhatások**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét tapasztalja:

##### **Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 embert érinthetnek):**

- allergiás reakció, többek között kiütés, viszketés és csalánkiütés
- fertőzések
- vörösvértestek alacsony szintje (vérszegénység/anémia)
- vérlemezkék alacsony szintje (trombocitopénia)
- fehérvérsejtek alacsony szintje
- a neutrofilek (a fertőzéseket leküzdő egyik fehérvérsejttípus) alacsony szintje (neutropénia)

- fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony szintje fertőzés miatt kialakult lázzal kísérve (lázás neutropénia)
- csökkent limfocitaszám (a fertőzéseket leküzdő egyik fehérvérsejttípus)
- gyomorfájdalom
- hasmenés
- hányinger
- hányás
- fáradtság (kimerültség)
- láz (pirexia)
- magas vércukorszint (hiperglikémia)
- végtagfájdalom
- testtömegcsökkenés
- fejfájás
- étvágycsökkenés
- rendellenes májfunkcióvizsgálati eredmények (emelkedett transzaminázszint, emelkedett vérbilirubinszint)
- az albumin (egy vérfehérje) alacsony szintje (hypoalbuminémia)
- szorongás
- véraláfutás (zúzódás)

**Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- vérmérgezés (szepszis)
- légzési nehézséggel, duzzanattal, szédüléssel, szapora szívveréssel, verejtékezéssel és eszméletvesztéssel járó súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakció (anafilaxia)
- lapos, elszíneződött foltok (makulák) és kiemelkedő, vörös dudorként (papulaként) jelentkező bőrkiütés (makulopapulózus kiütés)
- bőrpírral és gyulladással kísért bőrkiütés (eritemás kiütés)
- csalánkiütés (urtikária)
- bőrviszketés (pruritusz)
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- fájdalom az injekció helyén
- reakció az injekció helyén
- infúzióval összefüggő reakciók
- véralvadási faktorok rendellenes szintje (aktivált parciális tromboplastin idő megnyúlása, csökkent antitrombin III, csökkent fibrinogén vérszint)
- rendellenes májfunkció (emelkedett kreatinin vérszint)
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia)
- alacsony vérnyomás (hipotónia)
- vérrögzépződés, többek között a tüdő és az agy artériáiban
- ingerlékenység
- szédülés

**Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- vérrög kialakulása egy agyi fővénában (szinusz szaggitálisz szuperior trombózis)
- vérrög kialakulása a nyaki vénában (véna jugulárisz trombózis)
- vérrög kialakulása valamely végtag vénájában (mélyvénás trombózis)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell az Enrylaze-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A kartondobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A bontatlan injekciós üvegek hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), álló helyzetben tárolandók. Nem fagysztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A szükséges adag fecskendőbe való felszívását követően az Enrylaze szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) legfeljebb 8 órán át, míg hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) 24 órán át tárolható.

Az infúziós zsákban történő hígítást követően az Enrylaze szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) 12 órán át, míg hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) 24 órán át tárolható. A tárolási idő onnantól számolandó, hogy az oldatot felszívták a bontatlan injekciós üvegből.

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha az oldatban részecskék láthatók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Enrylaze?

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns krizantazpáz. 10 mg rekombináns krizantazpázt tartalmaz injekciós üvegenként, 0,5 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: trehalóz-dihidrát, nátrium-klorid (lásd 2. pont, „Az Enrylaze nátriumot tartalmaz” rész), nátrium-hidroxid (a pH beállításához), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

### Milyen az Enrylaze külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Enrylaze tiszta vagy halványsárga, részecskéktől mentes oldatos injekció/infúzió.

Egy dobozban 3 darab, üvegből készült injekciós üveg van, melyek egyenként 0,5 ml, injekció vagy infúzió készítéséhez való oldatot tartalmaznak.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

### A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

### Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.