

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enrylaze 10 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā flakonā ir 0,5 ml šķīduma ar 10 mg rekombinantās krisantaspāzes*

Aminoskābju sekvenca ir identiska dabiskai L-asparagināzei no *Erwinia chrysanthemi* (zināma arī kā krisantaspāze).

In vitro aktivitātes analīze uzrādīja, ka 1 mg rekombinantā krisantaspāze ir aptuveni 1 000 vienības dabiskās krisantaspāzes atbilstoši *in vivo* salīdzinājumiem no klīniskajiem pētījumiem. Ir demonstrēts, ka asparagināzes aktivitātes līmeņa serumā (SAA) ekspozīcijas (C_{max} , koncentrācija pie 48 un 72 stundām un AUC) ir salīdzināmas 25 mg/m² rekombinantai krisantaspāzei un 25 000 vienības /m² dabiskai krisantaspāzei, kad ievadīts intravenozi un intramuskulāri veselām pētāmajām personām.

* rekombinants *Erwinia chrysanthemi* L-asparagināze, kas izstrādājas baktērijā *Pseudomonas fluorescens* ar DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz mazliet iedzeltens šķīdums ar pH 7,0 ± 0,5 un osmolalitāte: 290–350 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Enrylaze ir indicēts kā vairāku līdzekļu ķīmijterapijas shēmas sastāvdaļa akūtas limfocitāzes (ALL) un limfoblastu limfomas (LBL) ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem (vecumā no 1 mēneša), kuriem ir attīstījusies paaugstināta jutība vai klusā inaktivācija pret no *E. coli* atvasināto asparagināzi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Enrylaze ir jānozīmē un jāievada ārstiem un veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze pretaudzēju līdzekļu lietošanā. Enrylaze ievadīšanas laikā ir jābūt pieejamam reanimācijas aprīkojumam un citiem līdzekļiem, kas nepieciešami anafilakses ārstēšanai.

Devas

Enrylaze ieteicamā deva ir:

- ik pēc 48 stundām
- 25 mg/m² intramuskulāri vai intravenozi

vai

- Pirmdiena/trešdiena/piektiena
 - 25 mg/m² intramuskulāri pirmdienā un trešdienā un 50 mg/m² intramuskulāri piektdienā;
 - 25 mg/m² intravenozi pirmdienā un trešdienā un 50 mg/m² intramuskulāri piektdienā;
 - 25 mg/m² intravenozi pirmdienā un trešdienā un 50 mg/m² intravenozi piektdienā.

Ieteicamā premedikācija

Ja Enrylaze ievada intravenozi, 30–60 minūtes pirms ievadīšanas pacientiem ir jāapsver premedikācija ar paracetamolu, H1 receptora blokatoru un H2 receptora blokatoru, lai samazinātu ar infūziju saistītās reakcijas/paaugstinātas jutības reakcijas risku vai smaguma pakāpi.

Ieteicamā kontrole

Asparagināzes aktivitāte dažādām personām var atšķirties, tāpēc ir jākontrolē SAA. Ievadot ik pēc 48 stundām, asparagināzes aktivitāte jāmēra 48 stundas pēc devas. Ja devu ievada pirmdienā/trešdienā/piektdienā, SAA ir jāmēra 72 stundas pēc piektdienas devas un pirms devas ievadīšanas nākamajā pirmdienā. Pēc tam devu grafiks vai ievadīšanas veids ir jāpielāgo individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapiju var pielāgot atbilstoši vietējiem ārstēšanas protokoliem.

Enrylaze deva tiek ievadīta mg/m² un netiek ievadīta vienībās/m², kā tas tiek izmantots citu asparagināzes šķīdumu sagatavošanai. Enrylaze nav savstarpēji aizvietoājama ar citiem krisantaspāzes līdzekļiem, lai pabeigtu ārstēšanas ciklu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Devas nav jāpielāgo pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā kopējais bilirubīna līmenis ir ≤3 reizes zem normas augšējās robežas (NAR).

Enrylaze ievadīšana ir jāpārtrauc, ja kopējais bilirubīna līmenis no >3 reizēm līdz ≤10 reizēm pārsniedz NAR; ārstēšanu var turpināt pēc līmeņa normalizācijas. Smagā gadījumā (kopējais bilirubīna līmenis >10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) ārstēšana ir jāpārtrauc un zāles pacientiem vairs nedrīkst ievadīt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas nav jāpielāgo pacientiem ar iepriekš esošiem viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis no >1 līdz 3 reizēm virs NAR vai ASAT, kas pārsniedz NAR). Nepietiek datu par pacientiem ar iepriekš esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem, lai atbalstītu devu ieteikumus.

Nieru darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekami, lai atbalstītu devu ieteikumus.

Pediātriskā populācija

Bērniem devas nav jāpielāgo.

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem jaunākiem par 1 mēnesi, līdz šim nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem devas nav jāpielāgo.

Lietošanas veids

Enrylaze ir paredzēta intramuskulārai un/vai intravenozai lietošanai.

Intramuskulārai lietošanai Enrylaze tilpums vienā injekcijas vietā ir jāierobežo līdz 2 ml pacientiem ar

ķermeņa virsmas laukumu (KVL) $>0,5 \text{ m}^2$, pacientiem ar KVL $<0,5 \text{ m}^2$ tilpums ir jāierobežo līdz 1 ml. Ja ievadāmais tilpums pārsniedz norādītos ierobežojumus, jāizmanto vairākas injekcijas vietas.

Intravenozai infūzijai ieteicams ievadīt devu 2 stundu laikā.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms intravenozas ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret aktīvo vielu anamnēzē.
- Paaugstināta jutība pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smags pankreatīts.
- Smags pankreatīts anamnēzē iepriekšējās asparagināzes terapijas laikā.
- Smaga tromboze iepriekšējās asparagināzes terapijas laikā.
- Smagi asiņošanas gadījumi iepriekšējās asparagināzes terapijas laikā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Klīniskā kontrole

Asparagināzes aktivitāte

SAA būtiski atšķiras starp pacientiem, ja zāles ievada intravenozi. Optimālais SAA līmenis ir $\geq 0,1 \text{ V/ml}$; ja tas netiek ievērots, devu grafiks ir jāpielāgo individuāli. Intravenozi ievadot pirmdienā/trešdienā/piektdienā, SAA līmenis ir jāmēra 72 stundas pēc piektdienas devas un pirms nākamās devas pirmdienā. Ja SAA līmenis $\geq 0,1 \text{ V/ml}$ netiek ievērots, jāapsver Enrylaze ievadīšana intramuskulāri vai jāpāriet uz 48 stundu devu intervālu (intravenozi vai intramuskulāri). Ja SAA līmenis tiek kontrolēts 48 stundas pēc Enrylaze intravenozas ievadīšanas un netiek ievērots SAA līmenis $\geq 0,1 \text{ V/ml}$, jāapsveri intramuskulāra ievadīšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem pēc Enrylaze lietošanas klīnisko pētījumu laikā radās 3. un 4. pakāpes paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības reakcijas var rasties biežāk, ja terapija ir intravenoza salīdzinājumā ar intramuskulāru terapiju.

Tā kā pastāv nopietnu alerģisku reakciju risks, Enrylaze ir jāievada iestādē, kur ir pieejams reanimācijas aprīkojums un citi līdzekļi, kas nepieciešami anafilakses ārstēšanai. Enrylaze lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar smagām paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pankreatīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar Enrylaze klīniskajos pētījumos, ir ziņots par pankreatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai noteiktu diagnozi, ir jānovērtē pacienti ar simptomiem, kas atbilst pankreatītam.

Enrylaze lietošana ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas nekrotisks vai hemorāģisks pankreatīts.

Ja lipāzes vai amilāzes līmenis >2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu vai rodas simptomātisks pankreatīts, Enrylaze lietošana ir jāpārtrauc, līdz tiek atkal sasniegta normas augšējā robeža vai simptomi mazinās. Pēc pankreatīta izārstēšanas ārstēšanu ar Enrylaze var atsākt.

Glikozes nepanesība

Pacientiem, kuri ārstēti ar Enrylaze klīniskajos pētījumos, ziņots par glikozes nepanesības gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Glikozes līmenis asinīs pacientiem ir jākontrolē sākotnējā stāvoklī un periodiski ārstēšanas laikā. Pacientiem ar hiperglikēmiju, ja nepieciešams, ir jāievada insulīns.

Koagulācijas traucējumi

Lietojot L-asparagināzes terapiju, ir ziņots par trombozes un asiņošanas gadījumiem, tai skaitā sagitālā sinusa trombozi un plaušu emboliju. Trombozes vai asiņošanas gadījumā Enrylaze ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz simptomi izzūd; pēc tam ārstēšanu ar Enrylaze var atsākt.

Hepatotoksicitāte

Terapija, kas ietver Enrylaze, var izraisīt hepatotoksicitāti, kā tas novērots klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas hepatotoksicitātes simptomi. Bilirubīna un transamināzes līmenis ir jākontrolē pirms terapijas un terapijas ar Enrylaze laikā, ja klīniski nepieciešams. Ja rodas smaga aknu toksicitāte, ārstēšana ar Enrylaze ir jāpārtrauc un jānodrošina atbalstoša aprūpe.

Neirotoksicitāte

Asparagināzes terapijas laikā var rasties centrālās nervu sistēmas (CNS) toksicitāte, tai skaitā encefalopātija, krampju lēkmes un centrālās nervu sistēmas nomākums, kā arī mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome*; PRES).

PRES asparagināzes terapijas laikā rodas reta. Šim sindromam ir raksturīgi pārejoši (no dažām dienām līdz mēnešiem) bojājumi/tūska, galvenokārt smadzeņu aizmugurējā reģionā, magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI). PRES simptomi parasti ir paaugstināts asinsspiediens, krampju lēkmes, galvassāpes, mentālā stāvokļa izmaiņas un akūti redzes traucējumi (galvenokārt kortikāls aklums vai homonīma hemianopsija).

Nav skaidrs, vai PRES izraisa asparagināze, vienlaicīga ārstēšana vai pamatslimības. PRES ārstē simptomātiski, tai skaitā ārstējot jebkāda veida krampju lēkmes. Var būt nepieciešams pārtraukt vienlaicīgi lietotās imūnsupresīvās zāles vai samazināt to devas. Jāsaņem speciālista konsultācija.

Kontracepcija

Ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc Enrylaze pēdējās devas saņemšanas ir jāizmanto kontracepcija. Pirms terapijas ar Enrylaze uzsākšanas sievietēm ir jāveic arī grūtniecības tests. Tā kā nevar izslēgt perorālās kontracepcijas un Enrylaze netiešu mijiedarbību, pacientēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā ir jāizmanto efektīvas nehormonālās kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Vispārīgi

Ievadot asparagināzi, ir jāņem vērā iespējamā mijiedarbība ar zālēm, kuru farmakokinētiku vai farmakodinamiku ietekmē asparagināzes ierosinātās aknu darbības vai olbaltumvielu līmeņa plazmā izmaiņas. Asparagināze, ietekmējot aknu darbību, var palielināt citu zāļu toksicitāti.

Vinkristīns

Asparagināzes vienlaicīga ievadīšana ar vinkristīnu vai tieši pirms tā var būt saistīta ar vinkristīna toksicitātes palielināšanos. Asparagināze inhibē vinkristīna izvadīšanu no aknām.

Metotreksāts, citarabīns

Neklīniskie dati liecina, ka L-asparagināzes ievadīšana pirms metotreksāta vai citarabīna vai vienlaicīgi samazina metotreksāta vai citarabīna iedarbību. L-asparagināzes ievadīšana pēc metotreksāta vai citarabīna izraisa sinerģisku iedarbību. Tomēr no secības atkarīgās L-asparagināzes ievadīšanas klīniskā ietekme uz metotreksāta un citarabīna iedarbību nav zināma.

Glikokortikoidi

Asparagināzes ievadīšana vienlaicīgi ar glikokortikoidiem (piemēram, prednizonu) vai tieši pirms tiem var izmainīt koagulācijas rādītājus, piemēram, pazemināt fibrinogēna un antitrombīna III līmeni.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ārstēšanas laikā ar Enrylaze saturošu ķīmijterapiju vīriešiem un sievietēm ir jāizmanto kontracepcija. Tā kā laiks pēc ārstēšanas ar asparagināzi, kad grūtniecība vai kļūšana par tēvu ir droša, nav zināms, vīriešiem un sievietēm vismaz 3 mēnešus pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ir jāizmanto efektīva kontracepcija. Tā kā nevar izslēgt perorālo kontracepcijas līdzekļu un Enrylaze, netiešu mijiedarbību, pacientiem reproduktīvā vecumā terapijas laikā ir jāizmanto efektīvas nehormonālās kontracepcijas metodes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par rekombinantās krisantaspāzes lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pamatojoties uz *Erwinia chrysanthemi* L-asparagināzes pētījumiem ar grūsnēm dzīvniekiem, rekombinantā krisantaspāze var kaitēt embrijam un auglim, ja zāles ievada grūtniecei (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms terapijas ar Enrylaze sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāveic grūtniecības tests. Grūtniecības laikā nedrīkst lietot Enrylaze, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana un tas attaisno iespējamo risku auglim. Ja zāles lieto grūtniecības laikā vai pacientei iestājas grūtniecībai, kamēr saņem Enrylaze, sieviete ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai rekombinantā krisantaspāze izdalās cilvēka pienā. Tā kā ir iespējamas nopietnas nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem/bērniem, kuri tiek baroti ar krūti, mātēm ir jāiesaka nebarot bērnu ar krūti Enrylaze terapijas laikā un divas nedēļas pēc pēdējās devas.

Fertilitāte

Dati par rekombinantās krisantaspāzes ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Fertilitātes un embrija agrīnās attīstības pētījumā ar žurkām ar *Erwinia chrysanthemi* krisantaspāzi nebija ietekmes uz mātišu vai tēviņu fertilitāti (iedarbības robežas cilvēkam <1) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enrylaze maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šī ietekme pamatojas uz nevēlamām blakusparādībām, kas var rasties ārstēšanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 59% pacientu, kuri saņēma Enrylaze klīniskajā pētījumā. Visbiežāk sastopamās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija febrila neitropēnija (29%), pireksija (10%), vemšana (8%), sepse (7%), zāļu izraisīta paaugstināta jutība (6%), slikta dūša (6%) un pankreatīts (5%).

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ir anēmija (52%), vemšana (49%), trombocitopēnija (42%), neitropēnija (41%), slikta dūša (38%), febrila neitropēnija (32%), nogurums (32%), pireksija (32%), samazināta ēstgriba (29%), paaugstināts transamināzes līmenis (29%), vēdera sāpes (27%), samazināts leikocītu skaits (27%), galvassāpes (25%), caureja (22%) un samazināts limfocītu skaits (20%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajā pētījumā ziņotās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 1. tabulā pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un pēc biežuma. Identificētais biežums ir pacientiem (n = 228), kuri saņēma 6 Enrylaze devas kopā ar vairāku līdzekļu ķīmijterapijas shēmu ar vairākiem līdzekļiem. Zināms, ka konkrētas

tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības, piemēram, reakcijas, kas izriet no kaulu smadzeņu nomākuma, un infekcijas, ir saistītas ar vairāku līdzekļu ķīmijterapijas shēmām, un Enrylaze loma nav skaidra. Atsevišķos nevēlamo blakusparādību gadījumos veicinoša ietekme var būt citām shēmas zālēm.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņem Enrylaze ar vairāku līdzekļu ķīmijterapiju (pētījums JZP458-201)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Sepse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija, trombocitopēnija, neitropēnija, febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Zāļu paaugstināta jutība
	Bieži	Anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba, hiperglikēmija, hypoalbuminēmija
	Bieži	Hipertrigliceridēmija, hipoglikēmija, hiperamonēmija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Trauksme
	Bieži	Aizkaitināmība
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
	Retāk	Augšējā sagitālā sinusa tromboze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotensija
	Retāk	Jūga vēnas tromboze, dziļo vēnu tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Plaušu embolija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana, slikta dūša, vēdera sāpes, caureja
	Bieži	Pankreatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Makulopapulozi izsitumi, nieze, izsitumi, urtikārija, eritematozi izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes ekstremitātē
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums, pireksija
	Bieži	Sāpes injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis, samazināts leukocītu skaits, samazināts limfocītu skaits, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, pazemināts fibrinogēna līmenis asinīs, pazemināts antitrombīna III līmenis
Traumas, saindēšanās	Ļoti bieži	Sasitums

un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija
--	-------	-------------------------------

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība

Enrylaze klīniskajā pētījumā par paaugstinātas jutības reakcijām tika ziņots kā par nevēlamām blakusparādībām. Zāļu izraisītas paaugstinātas jutības sastopamība bija 11%, un 8% pacientiem tā bija smaga. Anafilaktiskās reakcijas sastopamība bija 2%, un visiem pacientiem tā bija smaga. Kopumā paaugstinātas jutības reakcijas novēroja biežāk pacientiem, kuri Enrylaze saņēma intravenozi. Paaugstinātas jutības reakciju, kuru pārtrauca terapiju, biežums bija 10% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pankreatīts

Enrylaze klīniskajos pētījumos ir ziņots par pankreatīta gadījumiem, tai skaitā dzīvībai bīstamiem gadījumiem. Pankreatīta sastopamība bija 7%, pankreatīta nopietno notikumu sastopamība bija 5%, dzīvībai bīstama pankreatīta sastopamība bija 1%. Vienam pacientam pēc akūta pankreatīta attīstījās aizkuņģa dziedzeris pseidocista, kas tika izārstēta bez komplikācijām. Pankreatīta biežums pētījumā JZP458-201, kura dēļ pārtrauca terapiju, bija 5% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušie un citas īpašas pacientu grupas

Lai gan drošuma profils pieaugušajiem virs 25 gadiem nav pētīts, par dažām tādām nevēlamām blakusparādībām kā hepatotoksicitāte, tromboze un pankreatīts ir ziņots biežāk pieaugušajiem ar akūta limfocitozi, kuri saņem citas asparagināzes nekā tiek lietotas pediatriem pacientiem.

Imūngenitāte

Ir ziņots, ka nav krusteniskās reakcijas starp krisantaspāzi un citu no *E. coli* atvasinātu asparagināzi vai tā ir neliela.

Tāpat kā ar citām terapeitiskām olbaltumvielām, pastāv imūngenitātes potenciāls. Imūngenitātes testi ir ļoti atkarīgi no testa jutīguma un specifiskuma, un tos var ietekmēt vairāki faktori, piemēram, testēšanas metodoloģija, paraugu apstrāde, paraugu savākšanas laiks, vienlaicīga ārstēšana un pamatslimība. Šī iemesla dēļ antivielu pret Enrylaze sastopamības salīdzinājums ar antivielām pret citām zālēm var būt maldinošs.

Pacientu, kuri saņēma Enrylaze vai nu intramuskulāras injekcijas (n = 167), vai intravenozas infūzijas (n = 61) veidā, analīze liecināja, ka 116 no 228 (51%) pacientiem bija antivielas pret Enrylaze, 8 (7%) no tiem bija antivielas pret zālēm pirms 1. devas.

Kopumā 23 (20%) pacientiem, kuriem bija antivielas pret zālēm, bija paaugstinātas jutības reakcijas, no tiem 6 (5%) bija neitralizējošās antivielas. 7 no 112 pacientiem (6%), kuriem nebija antivielas pret zālēm, bija paaugstinātas jutības reakcija.

Ārstēšanas kursa laikā 73 (63%) pacientiem vismaz vienu reizi nebija antivielu pret zālēm.

Intravenozā infūzija

- Kopumā 34 (56%) pacientiem bija antivielas pret zālēm.
- 1 pacientam bija antivielas pret zālēm pirms 1. devas.
- 33 pacientiem izstrādājās antivielas pret Enrylaze pēc Enrylaze ievadīšanas. 18 no šiem pacientiem vēlāk nebija antivielu pret zālēm, vismaz vienu reizi pētījuma laikā.
- 12 (35%) pacientiem bija paaugstinātas jutības reakcijas pētījuma laikā, un 2 no šiem pacientiem bija neitralizējošās antivielas. 4 no 27 pacientiem (15%), kuriem nebija antivielas pret zālēm, bija paaugstinātas jutības reakcija.

Intramuskulāra injekcija

- Kopumā 82 (49%) pacientiem bija antivielas pret zālēm.
- 7 pacientiem bija antivielas pret zālēm pirms 1. devas.
- 75 pacientiem izstrādājās antivielas pret Enrylaze pēc Enrylaze ievadīšanas. 55 no šiem pacientiem vēlāk nebija antivielu pret zālēm, vismaz vienu reizi pētījuma laikā.

- 11 (13%) pacientiem bija paaugstinātas jutības reakcijas, un 4 no šiem pacientiem bija neitralizējošās antivielas. 7 no 85 pacientiem (8%), kuriem nebija antivielas pret zālēm, bija paaugstinātas jutības reakcija.

Antivielu pret zālēm klātbūtne, acīmredzot, nekorelē ar paaugstinātas jutības reakciju rašanos. Attiecīgajiem pacientiem ar antivielām pret zālēm SAA līmeņi nebija ietekmēti, jo tiem visos pieejamajos 48 un 72 stundu laika punktos 1. kursa laikā saglabājās SAA līmenis $\geq 0,1$ V/ml. Ietekmi uz Enrylaze farmakokinētiku nenovēroja, un antivielu pret zālēm stāvoklis nebija nozīmīgs faktors populācijas farmakokinētikas analīzē.

Pediātriskā populācija

Vairums pacientu pētījumā JZP458-201 bija bērni vecumā <18 gadiem — 197/228 (86%), un tāpēc blakusparādību biežuma un smaguma salīdzinājums ar citām vecuma grupām, nav piemērots.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Enrylaze pārdozēšanas gadījumi ar klīniskajiem simptomiem nav ziņoti, kā arī nav specifiska antidota. Ārstēšana ir simptomātiska un atbalstoša.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi ATKĶ kods: L01XX02.

Darbības mehānisms

Asparagināze ir enzīms, kas katalizē aminoskābes L-asparagīna pārvēršanos L-asparagīnskābē un amonjakā. Enrylaze farmakoloģiskā iedarbība pamatojas uz leikozes šūnu nogalināšanu asparagīna noārdīšanās plazmā dēļ. Leikozes šūnām ar zemu asparagīna sintēzes ekspresiju ir samazināta spēja sintezēt asparagīnu, un tāpēc to dzīvotspēja ir atkarīga no asparagīna eksogēnā avota.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Enrylaze efektivitāte un drošums tika noteikts klīniskajos pētījumos, atklāta, divu posmu, vairāku paraugkopu, daudzcentru, vairāku līdzekļu ķīmijterapijas pētījumā, kurā tika ārstēti 228 pieaugušie un pediātriskie pacienti ar ALL vai LBL, kuriem attīstījās paaugstināta jutība pret ilgstošas darbības no *E. coli* atvasinātajām asparagināzēm. Pacientu vecuma mediāna bija 10 gadi (diapazons no 1 līdz 25 gadiem).

Iepriekšējā ilgstošas darbības no *E. coli* atvasināto asparagināzes terapijā ietvēra pegaspargāzi visiem pacientiem, izņemot vienu, kurš saņēma cita veida no *E. coli* atvasināto asparagināzi. JZP458-201 pētījumā 190 (83%) pacientiem bija paaugstināta jutība (≥ 3 . pakāpe) pret ilgstošas darbības no *E. coli* atvasinātajām asparagināzēm, 15 (7%) pacientiem bija klusā inaktivācija un 23 (10%) pacientiem bija alerģiska reakcija ar inaktivāciju. Enrylaze saņemto kursu skaits bija no 1 līdz 15.

Pacienti saņēma 6 Enrylaze devas vai nu intramuskulāri 25 mg/m² vai 37,5 mg/m² trīs reizes nedēļā (pirmdienā/trešdienā/piektdienā), vai 25 mg/m² pirmdienā un trešdienā, pēc tam — 50 mg/m² piektdienā intravenozas infūzijas vai intramuskulāras injekcijas veidā kā katras no *E. coli* atvasinātās asparagināzes devas aizstājēju atlikušajā pacienta ārstēšanas plānā.

Efektivitātes noteikšana pamatojās uz pierādījumiem parasparagināzes aktivitātes serumā (*nadir serum*

asparaginase activity; NSAA) zemākā līmeņa $\geq 0,1$ V/ml sasniegšanu un uzturēšanu. Pierādīts, ka asparagināzes aktivitātes serumā zemākais līmenis $\geq 0,1$ V/ml korelē ar asparagīna noārdīšanos, kas prognozē klīnisko efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos novērotie NSAA līmeņi norādītiem devu grafikiem ir uzrādīti 2. tabulā.

2. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotie NSAA līmeņi $\geq 0,1$ V/ml

Laika punkts	Intramuskulāri 25 (MW)/ 50 (F) mg/m ²	Intravenozi 25 (MW)/ 50 (F) mg/m ²
Pēdējās 48 stundas	95,9% [90,4%, 100,0%]	89,8% [82,1%, 97,5%]
Pēdējās 72 stundas	89,8% [81,3%, 98,3%]	40,0% [26,4%, 53,6%]

MW = pirmdiena, trešdiena.

MWF = pirmdiena, trešdiena, piektdiena.

Citi ieteicamie devu grafiki pamatojas uz farmakokinētikas (FK) un atbildes reakcijas rādītāju, kas novēroti ar ļoti līdzīgām pētītajām shēmām, interpolāciju.

Pediātriskā populācija

Klīniski nozīmīga terapeitiska NSAA līmeņa $\geq 0,1$ V/ml sasniegšanas varbūtības atšķirība, pamatojoties uz vecumu (no 1 mēneša līdz 39 gadiem), ievērojot ieteicamās devu shēmas pēc ķermeņa virsmas laukuma (KVL), nav sagaidāma.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Enrylaze FK tika noteikta, pamatojoties uz SAA. Pacienti saņēma 6 Enrylaze devas dažādās devās intramuskulāri pirmdienā, trešdienā un piektdienā, vai 25 mg/m² intramuskulāri vai intravenozi pirmdienā un trešdienā, un 50 mg/m² piektdienā kā katras ilgstošas darbības no *E. coli* atvasinātās asparagināzes devas aizstājēju atlikušajā ārstēšanas plānā. Rekombinantās krisantaspāzes maksimālais SAA (C_{max}) un laukums zem SAA laika līknes (AUC) palielinājās aptuveni proporcionāli devu diapazonā no 12,5 līdz 50 mg/m². Zemākais SAA pēc 48 stundām ($C_{trough,48}$) vai 72 stundām ($C_{trough,72}$) pēc rekombinantās krisantaspāzes pēdējās devas ir apkopots 3. tabulā.

3. tabula. Enrylaze farmakokinētikas rādītāji, pamatojoties uz SAA

FK rādītājs ^a	Vidējais (95% TI) pēc pēdējās devas			
	25/25/50 mg/m ² Pirmdiena, trešdiena, piektdiena		25/25/50 mg/m ² Pirmdiena, trešdiena, piektdiena	
	Intramuskulāri		Intravenozi	
$C_{trough,48}$ (V/ml)	N = 49	0,66 (0,54–0,77)	N = 59	0,25 (0,20–0,29)
$C_{trough,72}$ (V/ml)	N = 49	0,47 (0,35–0,59)	N = 50	0,10 (0,07–0,13)

^a: $C_{trough,48}$: zemākais SAA līmenis pēc 48 stundām pēc pēdējās 25 mg/m² devas 1. ciklā; $C_{trough,72}$: zemākais SAA līmenis pēc 72 stundām pēc pēdējās 50 mg/m² devas 1. ciklā.

Uzsūkšanās

Rekombinantās krisantaspāzes T_{max} mediāna ir 16 stundas pēc intramuskulārās ievadīšanas. Pēc intramuskulārās ievadīšanas vidēja absolūtā biopieejamība ir 38%.

Izkliede

Pēc intravenozās ievadīšanas rekombinantās krisantaspāzes ģeometriskais vidējais (%CV) izklijes tilpums ir 1,75 l/m² (14%).

Biotransformācija

Sagaidāms, ka rekombinantā krisantaspāze tiks metabolizēta kataboliskā ceļā nelielos peptīdos.

Eliminācija

Pēc intravenozās ievadīšanas rekombinantās krisantaspāzes ģeometriskais vidējais (%CV) klīrenss ir 0,14 l/stunda/m² (20%).

Ģeometriskais vidējais (%CV) eliminācijas pusperiods ir 8,6 stundas (13%) pēc intravenozās ievadīšanas un 18,8 stundas (11%) pēc intramuskulārās ievadīšanas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Speciāli Enrylaze pētījumi nieru vai aknu darbības traucējumu gadījumā nav veikti.

Ārstēšanas laikā devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar kopējo bilirubīna līmeni ≤3 reizes no NAR; ir pieejami ierobežoti dati ar Enrylaze pacientiem, kuru kopējais bilirubīna līmenis no >3 reizēm līdz ≤10 reizēm pārsniedz NAR.

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar iepriekš esošiem viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis no >1 līdz 3 reizēm NAR vai ASAT > nekā NAR). Dati pacientiem ar iepriekš esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami, lai pamatotu ieteikumus par devām. Dati pacientiem ar viegliem, vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekami, lai pamatotu ieteikumus par devām.

Vecums, ķermeņa masa, ķermeņa virsmas laukums un dzimums

Klīniski nozīmīgu Enrylaze farmakokinētikas atšķirību, pamatojoties uz ķermeņa masu (no 9 līdz 131 kg) vai dzimumu (n = 138 vīrieši; n = 88 sievietes) pēc devas pielāgošanas ķermeņa virsmas laukumam (KVL), nebija.

Rekombinantās krisantaspāzes izklijes tilpums un klīrenss palielinājās līdz ar KVL palielināšanos (no 0,44 līdz 2,53 m²).

Vecums ietekmē uzsūkšanās ātruma konstanti, turpretim jaunākām personām ir lielāka uzsūkšanās ātruma konstante, kas izraisa agrāku T_{max}.

Rase

Melnās rases vai afroamerikāņu pacientiem (n = 24) bija par 25% zemāks klīrenss, kas var palielināt SAA iedarbību, salīdzinot ar populācijas vidējo vērtību (n = 226). Afroamerikāņu populācijai devas nav jāpielāgo Klīniski nozīmīgu klīrensa atšķirību spāņu izcelsmes (n = 73) un ne spāņu izcelsmes (n = 139) pacientiem nebija.

Neitralizējošās antivielas

Tāpat kā citu asparagināzes līdzekļu gadījumā, lietojot atkārtotas devas, novēroja specifisku neitralizējošo antivielu rašanos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumā rekombinantā krisantaspāze tika ievadīta intravenozi žurku grupām līdz 14 secīgas dienas. Asparagināzei tipiskas nevēlamās blakusparādības neārstētiem dzīvniekiem, novēroja, ja iedarbības ilgums bija 3,6 reizes lielāks nekā maksimālā iedarbība cilvēkam.

Enrylaze kancerogenitātes, mutagenitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti.

Embrija/augļa attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem *Erwinia chrysanthemi* L-asparagināze izraisīja toksicitāti mātītei, palielinātu resorbciju, pēcimplantācijas zudumu, embrija/augļa toksicitāti un/vai ievērojamu, ja iedarbība bija zemāka par klīniski novēroto (iedarbības robežas <1).

Žurku fertilitātes un prenatalās un postnatalās attīstības pētījumos ar *Erwinia chrysanthemi* L-asparagināzi nenovēroja nevēlamu ietekmi uz fertilitāti vai attīstību, bet iedarbība bija zemāka par klīniski novēroto (iedarbības robežas <1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trehalozes dihidrāts
Nātrija hlorīds
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)
Nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tām, kas minētas 6.6. apakšpunktā. Tas attiecas uz citu zāļu infūziju, izmantojot to pašu infūzijas līniju, kāda tiek izmantota zālēm Enrylaze.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Dati par stabilitāti lietošanas laikā

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas/atšķaidīšanas metode izslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, lietotājs uzņemas atbildību par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

Intramuskulāras injekcijas šķīduma sagatavošana

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte sagatavotajiem intramuskulārās injekcijas šķīdumiem polipropilēna šļircē ir pierādīta līdz 8 stundām istabas temperatūrā (15 °C – 25 °C) vai 24 stundām, ja glabā ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Intravenozās infūzijas šķīduma sagatavošana

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte sagatavotajiem intravenozās infūzijas šķīdumiem ir pierādīta līdz 12 stundām istabas temperatūrā (15 °C – 25 °C) vai 24 stundām, ja glabā ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāšanas laiks sākas, kad nepieciešamais tilpums tiek izvilts no neatvērtiem flakoniem.

Uzglabāšanas laiks polietilēna iekšējā slāņa intravenozā maisā ietver 2 stundu ievadīšanas laiku (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) vertikālā pozīcijā.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasadēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2 ml 1. tipa caurspīdīgs borsilikāta stikla flakons, kas noslēgts ar halobutīla gumijas aizbāzni, alumīnija plombu un violetu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielumi: 3 flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi

Saderība ir uzrādīta tālāk minētajiem materiāliem. Citi materiāli nav pētīti.

- No polipropilēna izgatavotas šļirces.
- Intravenozo infūziju komplekti, kas izgatavoti no PVH, poliolefīna, poliamīda un etilēna vinila acetāta.

Norādījumi par sagatavošanu

- Jānosaka deva un Enrylaze flakonu skaits, pamatojoties uz katra pacienta KVL, kā norādīts 4.2. apakšpunktā. Pilnai devai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Jāizņem atbilstošo Enrylaze flakonu skaits no ledusskapja.
 - Nekratīt flakonus.
 - Jāpārbauda katrs flakons, vai nav daļiņu. Ja novēro daļiņas un/vai šķidrums flakonā nav dzidrs, flakonu nedrīkst izmantot.
- Jāatvelk nepieciešamais Enrylaze tilpums šļircē.

Turpmākās darbības intravenozās infūzijas šķīduma sagatavošanai

- Enrylaze sagatavotā deva šļircē ir jāatšķaida infūzijas maisā, kas satur 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām.
- Intravenozai infūzijai sagatavotajai devai ir jābūt dzidram šķīdumam bez redzamām daļiņām.
 - Ja intravenozai infūzijai sagatavotajā devā novēro daļiņas, šķīdumu nedrīkst izmantot.
 - Minētā uzglabāšana ir no brīža, kad nepieciešamais tilpums tiek paņemts no flakona (skatīt 6.3. apakšpunktu).
 - 12 vai 24 stundu uzglabāšanas laiks ietver ieteicamo 2 stundu infūzijas laiku.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1747/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

AGC Biologics, Inc. (juridiskais nosaukums CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Dānija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enrylaze 10 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
recombinant crisantaspase

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 0,5 ml šķīduma 10 mg rekombinantās krisantaspāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trehalozes dihidrāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds (pH korekcijai), nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām
3 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai un intramuskulārai lietošanai.
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt vertikālā pozīcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1747/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekcija/infūzija
recombinant crisantaspase
Intravenozai un intramuskulārai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Enrylaze 10 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām recombinant crisantaspase

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Enrylaze un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enrylaze lietošanas
3. Kā lietot Enrylaze
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enrylaze
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Enrylaze un kādam nolūkam tās lieto

Enrylaze satur aktīvo vielu rekombinanto krisantaspāzi. Tās ir zāles, ko lieto kopā ar citām zālēm, lai ārstētu akūto limfocitāro limfoblastu limfomu (ALL) un limfoblastu limfomu (LBL). Enrylaze var dot pacientiem no viena mēneša vecuma.

Enrylaze satur olbaltumvielu, kas izgatavota laboratorijā ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību. Šī olbaltumviela darbojas, samazinot olbaltumvielas, ko sauc ar asparagīnu, daudzumu. Šī olbaltumviela ir nepieciešama ALL un LBL vēža sūnām, lai izdzīvotu.

2. Kas Jums jāzina pirms Enrylaze lietošanas

Nelietojiet Enrylaze šādos gadījumos:

- ja Jums ir smaga alerģiska reakcija pret Enrylaze;
- ja Jums ir alerģiska reakcija pret kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir smags pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums);
- ja Jums ir bijis smags pankreatīts pēc ārstēšanas ar asparagināzes terapiju;
- ja Jums ir bijuši nopietni trombi pēc ārstēšanas ar asparagināzes terapiju;
- ja Jums ir bijuši nopietni asiņošanas gadījumi pēc ārstēšanas ar asparagināzes terapiju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enrylaze saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstējot ar Enrylaze, var rasties šādi traucējumi:

- nopietnas alerģiskas reakcijas, kas var būt bīstamas dzīvībai. Slimnīca nodrošinās visu nepieciešamo jebkādas alerģiskas reakcijas ārstēšanai, kas var rasties ārstēšanas laikā;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums. Diskomforts vai sāpes vēdera vai muguras apvidū var liecināt par pankreatītu, un par to ir nekavējoties jāziņo ārstam;

- izmaiņas organisma spējā kontrolēt cukura līmeni asinīs. Ārstam ir jākontrolē glikozes līmenis Jūsu asinīs ārstēšanas laikā un, nepieciešamības gadījumā, jānozīmē insulīns;
- neparasti asiņošanas gadījumi vai trombi. Ja rodas kāds no šiem gadījumiem, ārstam ir jāpārtrauc ārstēšana, līdz šie gadījumi ir novērsti;
- aknu darbības traucējumi. Ārsts kontrolēs Jūs, lai noteiktu, vai Jums ir jebkādi aknu darbības traucējumi, un ārstēs tos, ja nepieciešams;
- toksiska ietekme uz centrālo nervu sistēmu, piemēram, krampju lēkmes vai neiroloģisko funkciju traucējumi. Tāpat mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroma (kam raksturīgas galvassāpes, apjukums, krampju lēkmes un redzes zudums) gadījumā var būt jālieto asinsspiedienu pazeminošas zāles, bet krampju lēkmju gadījumā— pretepilepsijas zāles.

Kontrole ārstēšanas ar Enrylaze laikā

Ārstēšanas ar Enrylaze laikā un pēc tam kontrolēs, vai Jums nerodas:

- alerģiskas reakcijas;
- aizkuņģa dziedzera un aknu darbības traucējumi;
- cukura līmeņa asinīs izmaiņas.

Citas zāles un Enrylaze

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. It īpaši informējiet ārstu vai farmaceitu, ja Jūs saņemat šādas zāles:

- metotreksāts vai citarabīns, ko izmanto vēža ārstēšanai. Šo zāļu lietošana tieši pirms Enrylaze var palielināt to iedarbību;
- vinkristīns, ko izmanto vēža ārstēšanai. Vinkristīna lietošana kopā ar Enrylaze var palielināt vinkristīna toksicitāti;
- glikokortikoīdi, ko lieto kā pretiekaisuma zāles. Šo zāļu lietošana tieši pirms Enrylaze var palielināt trombu veidošanās iespējamību.

Grūtniecība

Enrylaze nedrīkst lietot grūtniecības laikā, un sievietēm pirms terapijas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests. Ja Jūs esat grūtniece, domājiet, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un divas nedēļas pēc ārstēšanas ar Enrylaze, jo pastāv risks bērnam, kas tiek barots ar krūti.

Ģimenes plānošana

Gan vīriešiem, gan sievietēm ir jāizmanto kontracepcija un jāizvairās no bērna ieņemšanas ārstēšanas ar Enrylaze laikā un 3 mēnešus pēc Enrylaze pēdējās devas saņemšanas. Sievietēm, kuras tiek ārstētas ar Enrylaze, nav ieteicams lietot hormonālos kontracepcijas līdzekļus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm ir jāveic grūtniecības tests.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Enrylaze var izraisīt sliktu dūšu un galvassāpes. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Enrylaze satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Enrylaze

Ārsts noteiks, kāda deva Jums ir nepieciešama un vai tā tiks ievadīta infūzijas veidā vēnā vai injekcijas veidā muskulī. Jums var dot arī citas zāles pirms Enrylaze terapijas uzsākšanas, piemēram, paracetamolu, H1 receptora un H2 receptora blokatoru.

Deva un ievadīšanas veids var atšķirties atkarībā no konkrētā stāvokļa, ķermeņa virsmas laukuma un atbildes reakcijas uz terapiju.

Ja Enrylaze Jums ievada vēnā, to ievadīs 2 stundu laikā. Ja Enrylaze ievada muskulī, var izmantot dažādas injekcijas vietas.

Ja uzskatāt, ka esat saņēmis Enrylaze vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir kādas bažas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Ja uzskatāt, ka Enrylaze deva ir izlaista

Ja Jums ir kādas bažas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pacientiem, kuri ārstēti ar Enrylaze, ziņots par tālāk norādītajām blakusparādībām.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

nopietnas alerģiskas reakcijas simptomi, tai skaitā sejas pietūkums, elpas trūkums, siena drudzim līdzīgi simptomi, izsitumi, drebuļi, sēkšana, pietvīkums, vemšana, augsts vai zems asinsspiediens. Smagos gadījumos var rasties arī anafilakse (pēkšņa, smaga alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu, pietūkums, vieglas galvassāpes, ātra sirdsdarbība, svišana un bezsamaņa);

trombu simptomi, tai skaitā plaušu asinsvadosi, kas var izpausties ar pēkšņu elpas trūkumu, sāpēm krūškurvī vai asiņu atklepošanu, un smadzeņu asinsvados ar tādiem simptomiem kā vājums/nejūtīgums, krampju lēkme, apgrūtināta runāšana vai stipras galvassāpes.

Aizkuņģa dziedzera simptomi, tai skaitā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, sāpes mugurā vai ēstgribas zudums.

Citas blakusparādības

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- alerģiska reakcija, tai skaitā izsitumi, nieze un nātrene;
- infekcijas;
- zems eritrocītu līmenis (anēmija);
- zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija);
- mazs leukocītu skaits (samazināts leukocītu skaits);
- mazs neitrofilo leukocītu – balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, skaits (neitropēnija);
- mazs balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaits kopā ar drudzi infekcijas dēļ (febrila neitropēnija);
- mazs limfocītu – balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju - skaits (samazināts limfocītu skaits);
- sāpes kuņģī (sāpes vēderā);
- caureja;
- slikta pašsajūta (slikta dūša);
- vemšana;
- nogurums;
- drudzis (pireksija);
- augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija);
- sāpes ekstremitātēs;
- ķermeņa masas zudums (samazināta ķermeņa masa);
- galvassāpes;
- samazināta ēstgriba;

- patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts transamināzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs);
- pazemināts albumīnu (asins olbaltumvielu) līmenis (hipoalbuminēmija);
- trauksme;
- asinsizplūdumi (sasitums).

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asins saindēšanās (sepsē);
- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu, pietūkumu, vieglu reiboni, ātru sirdsdarbību, svīšanu un bezsamaņu (anafilaktiskā reakcija);
- ādas izsitumi, kam raksturīgi līdzeni, bezkrāsaini plankumi (makulas) un pacelti, apsārtuši uztūkumi (pūtītes) (makulopapulozī izsitumi);
- ādas izsitumi ar apsārtumu un iekaisumu (eritematozi izsitumi);
- nātrene (urtikārija);
- niezoša āda (nieze);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- sāpes injekcijas vietā;
- reakcija injekcijas vietā;
- ar infūziju saistītas reakcijas;
- patoloģiski asins recēšanas faktoru līmeņi (pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks; pazemināts antitrombīna III līmenis, pazemināts fibrinogēna līmenis asinīs);
- patoloģiska nieru darbība (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs);
- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- trombi, tai skaitā plaušu un smadzeņu asinsvados;
- aizkaitināmība;
- reibonis.

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asins trombs galvenajā smadzeņu vēnā (augšējā sagitālā sinusa tromboze);
- asins trombs kakla vēnā (jūga vēnas tromboze);
- asins trombs ekstremitāšu vēnās (dziļo vēnu tromboze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enrylaze

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt neatvērtus flakonus ledusskapī (2 °C – 8 °C) vertikālā pozīcijā. Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc devas sagatavošanas šļircē Enrylaze var uzglabāt līdz 8 stundām istabas temperatūrā (15 °C – 25 °C) vai 24 stundas ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Pēc atšķaidīšanas intravenozā maisā Enrylaze var uzglabāt līdz 12 stundām istabas temperatūrā (15 °C – 25 °C) vai 24 stundas ledusskapī (2 °C – 8 °C). Uzglabāšanas laiks sākas, līdzko šķīdums tiek izvilktis no neatvērtiem flakoniem.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt šķīdumā kādas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enrylaze satur

- Aktīvā viela ir rekombinantā krisantaspāze. Katrā flakonā ir 10 mg of rekombinantās krisantaspāzes 0,5 ml šķīdumā.
- Citas sastāvdaļas ir trehalozes dihidrāts, nātrijs hlorīds (skatīt 2. punktu “Enrylaze satur nātriju”), nātrijs hidroksīds (pH korekcijai), nātrijs dihidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Enrylaze ārējais izskats un iepakojums

Enrylaze ir dzidrs līdz gaiši dzeltens šķīdums injekcijām/infūzijām un nesatur daļiņas.

Vienā kastītē ir 3 stikla flakoni, katrā 0,5 ml šķīduma injekcijām/infūzijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.