

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s 0,5 ml roztoku obsahuje 10 mg rekombinantnej krisantaspázy*

Sekvencia aminokyselín je identická s natívnou L-asparaginázou z baktérie *Erwinia chrysanthemi* (tiež známa ako krisantaspáza).

In vitro test aktivity preukázal, že 1 mg rekombinantnej krisantaspázy sa približuje 1 000 U natívnej krisantaspázy, čo je v súlade s *in vivo* porovnaniami z klinických skúšaní. Ukázalo sa, že pri podaní intravenózne alebo intramuskulárne zdravým účastníkom boli expozície aktivity asparaginázy v sére (SAA) (koncentrácia C_{max} po 48 hodinách a 72 hodinách a AUC) porovnateľné pre rekombinantnú krisantaspázu 25 mg/m² a natívnu krisantaspázu 25 000 U/m².

*rekombinantná L-asparagináza baktérie *Erwinia chrysanthemi* vyprodukovaná v baktérii *Pseudomonas fluorescens* technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry až opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý roztok s pH 7,0 ±0,5 a osmolalitou 290 – 350 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Enrylaze je indikovaný ako súčasť chemoterapeutického režimu s použitím viacerých látok na liečbu akútnej lymfoblastickej leukémie (ALL) a lymfoblastického lymfómu (LBL) u dospelých a pediatrických pacientov (vo veku 1 mesiac a starších), u ktorých sa rozvinula precitlivosť alebo tichá inaktivácia na asparaginázu odvodenú od *E. coli*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Enrylaze môžu predpisovať a podávať iba lekári a zdravotnícky personál so skúsenosťami s používaním antineoplastických liekov. Pri podávaní Enrylaze musí byť k dispozícii primerané resuscitačné vybavenie a ďalšie látky potrebné na liečbu anafylaxie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Enrylaze je:

- Každých 48 hodín
 - 25 mg/m² intramuskulárne alebo intravenózne

Alebo

- Pondelok/streda/piatok
 - 25 mg/m² intramuskulárne v pondelok a stredu a 50 mg/m² intramuskulárne v piatok alebo
 - 25 mg/m² intravenózne v pondelok a stredu a 50 mg/m² intramuskulárne v piatok alebo
 - 25 mg/m² intravenózne v pondelok a stredu a 50 mg/m² intravenózne v piatok

Odporúčaná premedikácia

Má sa zvážiť premedikácia pacientov paracetamolom, blokátorom H1 receptora a blokátorom H2 receptora, 30 – 60 minút pred podaním Enrylaze (keď sa podáva intravenózne) na zníženie rizika a závažnosti reakcie súvisiacej s infúziou/reakcie z precitlivosti.

Odporúčané sledovanie

Aktivita asparaginázy sa môže medzi jednotlivcami líšiť, preto sa má sledovať najnižšia SAA. Pri podávaní každých 48 hodín sa má uskutočniť meranie najnižšej aktivity asparaginázy v čase 48 hodín po podaní dávky. Pri dávkovaní v režime pondelok/streda/piatok sa má najnižšia SAA merať 72 hodín po podaní piatkovej dávky a pred podaním nasledujúcej dávky v pondelok. Režim dávkovania alebo spôsob podávania sa má potom individuálne prispôbiť (pozri časť 4.4).

Liečbu je možné ďalej upravovať podľa miestnych liečebných protokolov.

Dávka Enrylaze sa podáva v mg/m² a nie v jednotkách/m², ako sa používa pri iných prípravkoch obsahujúcich asparaginázu. Enrylaze nie je zameniteľný s inými liekmi obsahujúcimi krisantaspázu na dokončenie liečebného cyklu.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov, u ktorých sa počas liečby dosiahne hodnota celkového bilirubínu na úrovni ≤ 3 -násobok hornej hranice normálu (Upper Limit of Normal, ULN), nie je potrebná úprava dávky.

Ak je počas liečby hodnota celkového bilirubínu > 3 -násobok až ≤ 10 -násobok ULN, liečba Enrylaze sa má prerušiť. Po vyriešení môže liečba pokračovať. V prípade závažného výskytu (celkový bilirubín > 10 -násobok ULN) sa má liečba ukončiť a už sa viac nemá použiť (pozri časť 4.4).

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s existujúcou miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 -násobok až 3 -násobok ULN alebo hodnota AST vyššia ako ULN). Nie je dostatok údajov u pacientov s existujúcou závažnou poruchou funkcie pečene na podporu odporúčania týkajúceho sa dávky.

Porucha funkcie obličiek

Nie je dostatok údajov u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek na podporu odporúčania týkajúceho sa dávky.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku menej ako 1 mesiac neboli doteraz stanovené.

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Enrylaze je určený na intramuskulárne a/alebo intravenózne použitie.

Pri intramuskulárnom použití obmedzte objem Enrylaze na jedno miesto podania injekcie na 2 ml pre pacientov s plochou povrchu tela (BSA) $> 0,5$ m². Pre pacientov s BSA $< 0,5$ m² obmedzte objem na

1 ml. Ak objem, ktorý sa má podať, prekračuje uvedené limity, použite viacero miest podania injekcie.

Pri intravenóznej infúzii sa odporúča podať dávku v priebehu 2 hodín.

Pokyny na riedenie lieku pred intravenóznym podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Anamnéza závažných reakcií z precitlivenosti na liečivo
- Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Závažná pankreatitída
- Anamnéza závažnej pankreatitídy počas predchádzajúcej liečby použitím asparaginázy
- Závažná trombóza počas predchádzajúcej liečby použitím asparaginázy
- Závažné prípady krvácania počas predchádzajúcej liečby použitím asparaginázy

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Klinické sledovanie

Aktivita asparaginázy

Keď sa liečba podáva intravenózne, SAA sa podstatne líši medzi pacientmi. Optimálna hladina SAA je $\geq 0,1$ U/ml. V prípade jej nedodržania je možné harmonogram dávkovania individuálne prispôsobiť. Pri podávaní Enrylaze intravenózne v harmonograme pondelok/streda/piatok sa majú minimálne hladiny SAA merať 72 hodín po podaní piatkovej dávky a pred nasledujúcim podaním v pondelok. V prípade nedodržania hladín SAA na úrovni $\geq 0,1$ U/ml sa má zvážiť intramuskulárne podanie Enrylaze alebo prechod na 48–hodinový interval dávkovania (intravenózne alebo intramuskulárne). Ak sa hladiny SAA monitorujú v 48–hodinových intervaloch intravenózneho podávania Enrylaze a nedodržia sa hladiny SAA na úrovni $\geq 0,1$ U/ml, má sa zvážiť podávanie intramuskulárne (pozri časť 4.2).

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov sa počas klinických skúšaní po použití Enrylaze vyskytli reakcie z precitlivenosti stupňa 3 a 4 (pozri časti 4.3 a 4.8). Reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť častejšie pri podávaní liečby intravenózne v porovnaní s podávaním liečby intramuskulárne.

Z dôvodu rizika závažných alergických reakcií sa má Enrylaze podávať v prostredí, kde je k dispozícii resuscitačné vybavenie a ďalšie látky potrebné na liečbu anafylaxie. U pacientov so závažnými reakciami z precitlivenosti sa má liečba Enrylaze ukončiť (pozri časť 4.3).

Pankreatitída

V klinických skúšaniach bola u pacientov liečených Enrylaze hlásená pankreatitída (pozri časť 4.8). Pacienti s príznakmi podobnými pankreatitíde sa majú vyšetriť s cieľom stanoviť diagnózu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie nekrotizujúca alebo hemoragická pankreatitída, sa má liečba Enrylaze ukončiť.

V prípade zvýšenia hladín lipázy alebo amylázy na úroveň > 2 -násobok ULN alebo výskytu symptomatickej pankreatitídy sa má podávanie Enrylaze prerušiť až do vyriešenia hladín ULN a príznakov. Po vyriešení pankreatitídy môže liečba Enrylaze pokračovať.

Intolerancia glukózy

V klinických skúšaniach boli u pacientov dostávajúcich Enrylaze hlásené prípady intolerancie glukózy (pozri časť 4.8). Hladiny glukózy u pacientov sa majú sledovať na začiatku liečby a pravidelne počas liečby. U pacientov s hyperglykémiou sa má v prípade potreby podať inzulínová liečba.

Poruchy koagulácie

Pri liečbe L–asparaginázou boli hlásené trombotické udalosti a udalosti krvácania vrátane trombózy sagitálneho sinusu a pľúcnej embólie. V prípade trombotickej udalosti alebo udalosti krvácania sa má liečba Enrylaze prerušiť až do vyriešenia príznakov. Po vyriešení môže liečba Enrylaze pokračovať.

Hepatotoxicita

Na základe skúseností počas klinických skúšaní môže liečba, ktorej súčasťou je Enrylaze, spôsobovať hepatotoxicitu (pozri časť 4.8).

U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky hepatotoxicity. Pred začiatkom liečby a na základe klinických potrieb počas liečby Enrylaze sa majú sledovať hladiny bilirubínu a transamináz. V prípade výskytu závažnej toxicity pečene sa musí liečba Enrylaze ukončiť a poskytnúť podporná starostlivosť.

Neurotoxická

Počas akejkolvek liečby použitím asparaginázy sa môže vyskytnúť toxicita centrálneho nervového systému (CNS) vrátane encefalopatie, záchvatov a depresie CNS, ako aj syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES).

PRES sa počas liečby akoukoľvek asparaginázou môže vyskytovať zriedkavo. Tento syndróm je pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MRI) charakteristický reverzibilnými (od pár dní až po mesiace) léziami/edémom, primárne v zadnej časti mozgu. Príznaky PRES v podstate zahŕňajú zvýšený krvný tlak, záchvaty, bolesti hlavy, zmeny duševného stavu a akútne poškodenie zraku (hlavne kortikálna slepota alebo homonymná hemianopsia).

Nie je jasné, či PRES spôsobuje asparagináza, súbežne podávaná liečba alebo základné ochorenia. PRES sa lieči symptomaticky vrátane opatrení na liečbu záchvatov. Môže byť potrebné ukončenie liečby alebo zníženie dávky súbežne podávaných imunosupresívnych liekov. Má sa vyhľadať odborná pomoc.

Antikoncepcia

Počas liečby a 3 mesiace po podaní poslednej dávky Enrylaze sa má používať antikoncepcia. Pred začatím liečby Enrylaze majú ženy taktiež absolvovať tehotenský test. Keďže nie je možné vylúčiť nepriamu interakciu medzi perorálne podávanou antikoncepciou a Enrylaze, pacientky vo fertilnom veku majú počas liečby používať účinné nehormonálne spôsoby antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Všeobecné informácie

Pri podávaní asparaginázy sa má zobrať do úvahy možnosť interakcií s liekmi, ktorých farmakokinetika alebo farmakodynamika sú ovplyvňované zmenami funkcie pečene vyvolanými asparaginázou alebo hladinami proteínov v plazme. Asparagináza môže zvyšovať toxicitu iných liekov prostredníctvom jej vplyvu na funkciu pečene.

Vinkristín

S podaním asparaginázy súbežne s vinkristínom alebo tesne pred jeho podaním môže byť spojené zvýšenie toxicity vinkristínu. Asparagináza inhibuje hepatálny klírens vinkristínu.

Metotrexát, cytarabín

Predklinické údaje naznačujú, že predchádzajúce alebo súbežné podávanie L–asparaginázy zoslabuje účinok metotrexátu a cytarabínu. Podanie L–asparaginázy po metotrexáte alebo cytarabíne má synergické účinky. Klinický účinok podávania L–asparaginázy v určitom poradí na účinok

metotrexátu a cytarabínu však nie je známy.

Glukokortikoidy

Podávanie asparaginázy spolu s glukokortikoidmi (napr. prednizón) alebo tesne pred nimi môže zmeniť parametre koagulácie, napríklad zníženie hladín fibrinogénu a antitrombínu III.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Počas liečby liekom Enrylaze, ktorý obsahuje chemoterapiu, majú muži a ženy používať antikoncepciu. Keďže časové obdobie po liečbe asparaginázou, kedy je bezpečné otehotnieť alebo splodiť dieťa, je neznáme, minimálne 3 mesiace po ukončení liečby majú muži aj ženy používať účinnú antikoncepciu. Keďže nie je možné vylúčiť nepriamu interakciu medzi perorálnou antikoncepciou a Enrylaze, pacientky vo fertilnom veku majú počas liečby používať účinné nehormonálne spôsoby antikoncepcie (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití rekombinantnej krisantaspázy u gravidných žien. Na základe štúdií s L-asparaginázou baktérie *Erwinia chrysanthemi* u gravidných zvierat môže rekombinantná krisantaspáza pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie embrya a plodu (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby Enrylaze absolvovať tehotenský test. Enrylaze sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu a neodôvodňuje potenciálne riziko pre plod. Ak sa liek používa počas gravidity, prípadne ak pacientka otehotnie počas podávania Enrylaze, pacientka musí byť informovaná o možných rizikách pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa rekombinantná krisantaspáza vylučuje do ľudského mlieka. Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií pri dojčení dojčiat/detí sa má matkám odporučiť, aby počas liečby Enrylaze a v období 2 týždňov po podaní poslednej dávky nedojčili.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinku rekombinantnej krisantaspázy na fertilitu u ľudí. V štúdií fertility a skorého embryonálneho vývoja u potkanov, ktorým bola podávaná krisantaspáza baktérie *Erwinia chrysanthemi*, neboli pozorované žiadne účinky na samičiu alebo samčiu fertilitu (rozpätia ľudskej expozície < 1) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enrylaze má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento vplyv je založený na nežiaducich reakciách, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinickom skúšaní sa závažné nežiaduce reakcie vyskytli u 59 % pacientov, ktorým bol podaný Enrylaze. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli febrilná neutropénia (29 %), pyrexia (10 %), vracanie (8 %), sepsa (7 %), precitlivosť na liek (6 %), nevoľnosť (6 %), a pankreatitída (5 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli anémia (52 %), vracanie (49 %), trombocytopénia (42 %), neutropénia (41 %), nevoľnosť (38 %), febrilná neutropénia (32 %), únava (32 %), pyrexia (32 %), znížená chuť do jedla (29 %), zvýšená transamináza (29 %), bolesť brucha (27 %), znížený počet bielych krviniek (27 %), bolesť hlavy (25 %), hnačka (22 %) a znížený počet lymfocytov (20 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú nežiaduce reakcie nahlásené v klinickom skúšaní uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Uvedené frekvencie sú stanovené na základe pacientov (n = 228), ktorým bolo podaných 6 dávok Enrylaze spoločne s chemoterapeutickým režimom s viacerými látkami.

O niektorých nežiaducich reakciách uvedených nižšie (napríklad reakcie zo supresie kostnej drene a infekcie) je známe, že súvisia s chemoterapeutickými režimami s viacerými látkami a podporná úloha Enrylaze nie je jednoznačná. V individuálnych prípadoch nežiaducich reakcií mohli prispieť iné lieky liečebného režimu.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u pacientov, ktorým bol podaný Enrylaze s chemoterapeutickým režimom s viacerými látkami (štúdia JZP458-201)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, trombocytopenia, neutropénia, febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté	Precitlivenosť na liek
	Časté	Anafylaktická reakcia, precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hyperglykémia, hypoalbuminémia
	Časté	Hypertriglyceridémia, hypoglykémia, hyperamonémia
Psychické poruchy	Veľmi časté	Úzkosť
	Časté	Podráždenosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat
	Menej časté	Trombóza horného sagitálneho sinusu
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia
	Menej časté	Trombóza krčných žíl, hlboká žilová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Pľúcna embólia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, hnačka
	Časté	Pankreatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Makulopapulárna vyrážka, pruritus, vyrážka, žihľavka, erytematózna vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť v končatine
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, pyrexia
	Časté	Bolesť v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená transamináza, znížený počet bielych krviniek, znížený počet lymfocytov, zníženie hmotnosti, zvýšený bilirubín v krvi
	Časté	Zvýšená koncentrácia kreatinínu v krvi, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, znížená hladina fibrinogénu v krvi, znížená koncentrácia antitrombínu III
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Veľmi časté	Kontúzia
	Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť

Reakcie z precitlivenosti boli hlásenými nežiaducimi reakciami v klinickom skúšaní Enrylaze. Výskyt precitlivenosti na liek bol 11 %, z toho u 8 % pacientov išlo o závažnú nežiaducu reakciu. Výskyt anafylaktickej reakcie bol 2 %, u všetkých pacientov bola závažná. Celkovo boli reakcie z precitlivenosti pozorované častejšie u pacientov, ktorým bol Enrylaze podaný intravenózne. Frekvencia výskytu reakcií z precitlivenosti vedúcich k ukončeniu liečby bola 10 % (pozri časť 4.4).

Pankreatitída

V klinickom skúšaní Enrylaze boli hlásené prípady pankreatitídy vrátane život ohrozujúcich prípadov. Výskyt pankreatitídy bol 7 %, výskyt závažných prípadov pankreatitídy bol 5 %, výskyt život ohrozujúcej pankreatitídy bol 1 %. U jedného pacienta sa po akútnej pankreatitíde vyvinula pseudocysta pankreasu, ktorá sa vyriešila bez následkov. Frekvencia výskytu pankreatitídy v štúdií JZP458–201, ktorá viedla k ukončeniu liečby, bola 5 % (pozri časť 4.4).

Dospelí a iné osobitné populácie

Aj keď bezpečnostný profil dospelých vo veku viac ako 25 rokov nebol skúmaný, niektoré nežiaduce reakcie (napr. hepatotoxicita, trombóza a pankreatitída) boli hlásené častejšie u dospelých s akútnou lymfoblastickou leukémiou, ktorým boli podávané iné asparaginázy, ako u pediatrických pacientov.

Imunogenicitá

Bolo hlásené, že neexistuje žiadna alebo malá krížová reaktivita medzi krisantaspázou a inou asparaginázou odvodenou od baktérie *E. coli*.

Ako pri všetkých liečebných proteínoch, aj tu existuje možnosť imunogenicity. Testy imunogenicity sú vo veľkej miere závislé od citlivosti a špecificity testu a môžu byť ovplyvňované viacerými faktormi, ako napríklad metodika testu, manipulácia so vzorkou, načasovanie odberu vzorky, súbežne podávaná liečba a základné ochorenie. Z uvedených dôvodov môže byť porovnanie incidencie protilátok na Enrylaze s incidenciou protilátok na iné lieky zavádzajúce.

Analýza pacientov, ktorým bol podávaný Enrylaze buď intramuskulárnou injekciou (n = 167), alebo intravenóznou infúziou (n = 61) ukázala, že 116 z 228 (51 %) pacientov malo potvrdené pozitívne protiliekové protilátky (Anti-drug antibodies, ADA) proti Enrylaze, 8 (7 %) z nich boli ADA pozitívne pred podaním 1. dávky.

Celkovo u 23 (20 %) pacientov, ktorí mali ADA, sa vyskytli reakcie z precitlivenosti, z ktorých 6 (5 %) pacientov malo neutralizujúce protilátky. Z pacientov s negatívnymi ADA sa u 7 zo 112 (6 %) pacientov vyskytla reakcia z precitlivenosti.

Počas trvania liečby sa 73 (63 %) pacientov minimálne raz stalo negatívnymi na ADA.

Intravenózna infúzia

- Zistilo sa, že celkom 34 (56 %) pacientov bolo pozitívnych na ADA.
- 1 pacient bol pozitívny na ADA pred podaním 1. dávky.
- U 33 pacientov sa po podaní Enrylaze vyvinula ADA na Enrylaze. 18 z týchto pacientov sa následne počas štúdie minimálne raz stalo negatívnymi na ADA.

- U 12 (35 %) pacientov sa počas štúdie vyskytli reakcie z precitlivenosti, z nich 2 pacienti mali neutralizujúce protilátky. Z pacientov s negatívnymi ADA sa u 4 z 27 (15 %) pacientov vyskytla reakcia z precitlivenosti.

Intramuskulárna injekcia

- Zistilo sa, že celkom 82 (49 %) pacientov bolo pozitívnych na ADA.
- 7 pacientov bolo pozitívnych na ADA pred podaním 1. dávky.
- U 75 pacientov sa po podaní Enrylaze vyvinula ADA na Enrylaze. 55 z týchto pacientov sa následne počas štúdie minimálne raz stalo negatívnymi na ADA.
- U 11 (13 %) pacientov sa vyskytli reakcie z precitlivenosti, z nich 4 pacienti mali neutralizujúce protilátky. Z pacientov s negatívnymi ADA, u 7 z 85 (8 %) pacientov sa vyskytla reakcia z precitlivenosti.

Vyzerá to tak, že prítomnosť ADA nekoreluje s výskytom reakcií z precitlivenosti. Hladiny SAA neboli ovplyvnené u príslušných pacientov pozitívnych na ADA, keďže si udržali hladiny SAA na úrovni $\geq 0,1$ U/ml počas všetkých 48– a 72–hodinových časových bodov počas 1. cyklu. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na farmakokinetiku Enrylaze a nezistilo sa, že by stav ADA bol významným faktorom v analýze populačnej farmakokinetiky.

Pediatrická populácia

Väčšina pacientov v štúdii JZP458–201 boli deti vo veku < 18 rokov (197/228 (86 %)) a preto porovnanie frekvencie a závažnosti nežiaducich reakcií s inými vekovými skupinami nie je vhodné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania Enrylaze s klinickými príznakmi a neexistuje žiadna konkrétna protilátka. Liečba je symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká ATC kód: L01XX02.

Mechanizmus účinku

Asparagináza je enzým, ktorý katalyzuje konverziu aminokyseliny L–asparagín na kyselinu L–asparagovú a amoniak. Farmakologický účinok Enrylaze je založený na zabíjaní leukemických buniek z dôvodu deplecie plazmového asparagínu. Leukemické bunky s nízkou expresiou asparagín syntetázy majú zníženú schopnosť syntetizovať asparagín, a preto, aby dokázali prežiť, sú závislé od exogénneho zdroja asparagínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Enrylaze boli stanovené v klinických skúšaní, otvorenom, dvojdielnom, multikohortovom, multicentrickom chemoterapeutickom skúšaní s použitím viacerých látok, v rámci ktorého bolo liečených 228 dospelých a pediatrických pacientov s ALL alebo LBL, u ktorých sa vyvinula precitlivenosť na dlhodobu pôsobiace asparaginázy odvodené od *E. coli*. Medián veku pacientov bol 10 rokov (rozsah: 1 až 25 rokov).

Predchádzajúce liečby dlhodobu pôsobiace asparaginázou odvodenou od *E. coli* zahŕňali pegaspargázu pre všetkých pacientov okrem jedného, ktorému bol podávaný iný typ asparaginázy odvodené od *E. coli*. V štúdii JZP458–201 sa u 190 (83 %) pacientov vyskytla precitlivenosť

(stupeň ≥ 3) na dlhodobu pôsobiace asparaginázy odvodené od *E. coli*, u 15 (7 %) pacientov sa vyskytla tichá inaktivácia a u 23 (10 %) pacientov sa vyskytla alergická reakcia s inaktiváciou. Rozsah počtu podaných cyklov Enrylaze bol od 1 do 15.

Pacientom bolo podaných 6 dávok Enrylaze, buď intramuskulárne 25 mg/m², alebo 37,5 mg/m² trikrát týždenne (pondelok/streda/piatok) alebo 25 mg/m² v pondelok a stredu a potom 50 mg/m² v piatok intravenóznou infúziou alebo intramuskulárnou injekciou ako náhrada za každú dávku asparaginázy odvodenú od *E. coli* zostávajúcu v liečebnom pláne pacienta.

Stanovenie účinnosti bolo založené na preukázaní dosiahnutia a udržania hladín nadir aktivity asparaginázy v sére (NSAA) na úrovni $\geq 0,1$ U/ml. Bolo preukázané, že najnižšia aktivita asparaginázy v sére $\geq 0,1$ U/ml korelovala s depleciou asparagínu, čo predpovedá klinickú účinnosť (pozri časť 5.2).

Pozorované hladiny NSAA počas klinických skúšaní pre indikované harmonogramy dávkovania sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Pozorované hladiny NSAA $\geq 0,1$ U/ml počas klinických skúšaní

Časový bod	intramuskulárne 25 (MW)/ 50 (F) mg/m ²	intravenózne 25 (MW)/ 50 (F) mg/m ²
Posledných 48 hodín	95,9 % [90,4 %, 100,0 %]	89,8 % [82,1 %, 97,5 %]
Posledných 72 hodín	89,8 % [81,3 %, 98,3 %]	40,0 % [26,4 %, 53,6 %]

MW = pondelok, streda

MWF = pondelok, streda, piatok

Ďalšie odporúčané harmonogramy dávkovania sú založené na interpolácii z farmakokinetiky (FK) a mierach odpovede pozorovaných s veľmi podobnými skúmanými režimami.

Pediatrická populácia

Neočakáva sa žiadny klinicky významný rozdiel v pravdepodobnosti dosiahnutia liečebných hladín NSAA $\geq 0,1$ U/ml na základe veku (1 mesiac až 39 rokov) pri použití dávkovacích režimov na základe plochy povrchu tela (BSA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

FK Enrylaze bola stanovená na základe SAA. Pacientom bolo podaných 6 dávok Enrylaze v rôznych dávkach intramuskulárne v pondelok, stredu a piatok alebo 25 mg/m² podaných intramuskulárne alebo intravenózne v pondelok a stredu a 50 mg/m² v piatok ako náhrada za každú dávku dlhodobu pôsobiacej asparaginázy odvodenú od *E. coli* zostávajúcu v ich pôvodnom liečebnom pláne. Maximálna SAA rekombinantnej krisantaspázy (C_{max}) a plocha pod časovou krivkou SAA (AUC) sa zvyšujú približne proporcionálne v rozsahu dávky od 12,5 do 50 mg/m². Hodnoty najnižšej aktivity asparaginázy v sére v čase 48 hodín ($C_{trough,48}$) alebo 72 hodín ($C_{trough,72}$) po podaní poslednej dávky pre rekombinantnú krisantaspázu sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Farmakokinetické parametre Enrylaze na základe SAA

FK parameter ^a	Priemerná hodnota (95 % CI) po poslednej dávke			
	25/25/50 mg/m ² Pondelok, streda, piatok		25/25/50 mg/m ² Pondelok, streda, piatok	
	Intramuskulárne		Intravenózne	
C _{trough,48} (U/ml)	N = 49	0,66 (0,54 – 0,77)	N = 59	0,25 (0,20 – 0,29)
C _{trough,72} (U/ml)	N = 49	0,47 (0,35 – 0,59)	N = 50	0,10 (0,07 – 0,13)

^a: C_{trough,48}: Najnižšia SAA v čase 48 hodín po podaní poslednej dávky 25 mg/m² v cykle 1; C_{trough,72}: Najnižšia SAA v čase 72 hodín po podaní poslednej dávky 50 mg/m² v cykle 1.

Absorpcia

Medián T_{max} rekombinantnej krisantaspázy po podaní intramuskulárne je 16 hodín. Priemerná absolútna biologická dostupnosť pre intramuskulárne podanie je 38 %.

Distribúcia

Po podaní intravenózne je geometrický priemer (% CV) objemu distribúcie rekombinantnej krisantaspázy 1,75 l/m² (14 %).

Biotransformácia

Očakáva sa, že rekombinantná krisantaspáza sa bude metabolizovať na malé peptidy katabolickými cestami.

Eliminácia

Po podaní intravenózne je geometrický priemer (% CV) klírensu rekombinantnej krisantaspázy 0,14 l/hodina/m² (20 %).

Geometrický priemer (% CV) polčasu premeny je 8,6 hodiny (13 %) po podaní intravenózne a 18,8 hodiny (11 %) po podaní intramuskulárne.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek a pečene

Neuskutočnila sa žiadna špecializovaná štúdia týkajúca sa poruchy funkcie obličiek alebo pečene s Enrylaze.

Počas liečby nie je potrebná úprava dávky u pacientov s celkovým bilirubínom ≤ 3–násobok hornej hranice normálu. K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov s Enrylaze u pacientov s celkovým bilirubínom > 3–násobok až ≤ 10–násobok ULN.

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s existujúcou miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1–násobok až 3–násobok ULN alebo AST > ULN). Na podporu odporúčania pre dávkovanie u pacientov s existujúcou závažnou poruchou funkcie pečene je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov. Na podporu odporúčania pre dávkovanie u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov.

Vek, hmotnosť, plocha povrchu tela a pohlavie

Neboli zistené žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike Enrylaze na základe hmotnosti (9 až 131 kg) alebo pohlavia (n = 138 mužov, n = 88 žien) po tom, čo bola dávka prispôbená ploche povrchu tela (BSA).

Objem distribúcie a klírens rekombinantnej krisantaspázy sa zvyšuje so zvyšujúcou sa BSA (0,44 až 2,53 m²).

Vek má vplyv na konštantu miery absorpcie, pretože mladší účastníci majú vyššiu hodnotu konštanty miery absorpcie, čo vedie k skoršiemu T_{max} .

Rasa

Černosi alebo afroamerickí pacienti (n = 24) mali o 25 % nižší klírens, čo môže zvyšovať expozíciu SAA v porovnaní s priemerom populácie (n = 226). V afroamerickej populácii nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Medzi hispánskou (n = 73) a nehispánskou (n = 139) populáciou neboli žiadne klinicky významné rozdiely v klírense.

Neutralizačné protilátky

Tak ako pri iných liekoch obsahujúcich asparaginázu, pri opakovanom dávkovaní bol identifikovaný vývoj konkrétnych neutralizačných protilátok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdií bola podávaná rekombinantná krisantaspáza intravenózne skupine potkanov až 14 po sebe nasledujúcich dní. Nežiaduce účinky u predtým neliečených zvierat, ktoré boli typické pre asparaginázu, sa pozorovali pri expozíciách, ktoré boli 3,6-krát vyššie ako je maximálna expozícia u ľudí.

S Enrylaze sa neuskutočnili štúdie karcinogenity, mutagenity a reprodukčnej toxicity.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov spôsobovala L-asparagináza baktérie *Erwinia chrysanthemi* toxicitu u gravidných samíc, zvýšené resorpcie, postimplantačnú stratu, embryofetálnu toxicitu a/alebo výrazné abnormality pri expozíciách nižších ako tie, ktoré sa pozorovali klinicky (rozpätia expozície < 1).

V štúdiách fertility a prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov s L-asparaginázou baktérie *Erwinia chrysanthemi* sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo vývoj, ale expozície boli nižšie ako tie, ktoré sa pozorovali klinicky (rozpätia expozície < 1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát trehalózy
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem liekov uvedených v časti 6.6. Sem patrí aj infúzne podávanie iných liekov použitím tej istej infúznej súpravy, ako sa používa na Enrylaze.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Údaje o stabilite počas používania

Z mikrobiologické hľadiska, ak spôsob otvorenia/zriedenia nevylučuje riziko mikrobiologickej

kontaminácie, liek sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, časy uchovávania počas používania a podmienky sú zodpovednosťou používateľa.

Intramuskulárna injekcia

Chemická a fyzická stabilita počas používania pre intramuskulárne injekcie v polypropylénovej striekačke boli preukázané pre čas do 8 hodín pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C).

Intravenózna infúzia

Chemická a fyzická stabilita počas používania pre intravenózne infúzie boli preukázané pre čas do 12 hodín pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C). Čas uchovávania začína natiiahnutím potrebného objemu z neotvorenej injekčnej liekovky. Čas uchovávania v polyetylénovom intravenóznom vaku s vnútornou výstelkou zahŕňa čas podania 2 hodiny (pozri časť 6.6).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C) vo zvislej polohe.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml injekčná liekovka z číreho borosilikátového skla typu 1 uzatvorená halobutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením a fialovým plastovým uzáverom.

Veľkosť balenia: 3 injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia

Kompatibilita bola preukázaná v nasledujúcich materiáloch: Neskúmali sa žiadne iné materiály.

- Polypropylénové striekačky
- Intravenózne infúzne súpravy vyrobené z PVC, polyolefinu, polyamidu a etylénvinylacetátu

Pokyny na prípravu

- Stanovte dávkovanie a počet injekčných liekoviek Enrylaze na základe individuálnej pacientovej BSA, ako je uvedené v časti 4.2. Na podanie celej dávky môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka
- Vytiahnite príslušný počet injekčných liekoviek Enrylaze z chladničky
 - Injekčnými liekovkami netraste
 - Každá injekčná liekovka sa musí skontrolovať, či sa v nej nenachádzajú čiastočky. V prípade spozorovania čiastočiek a/alebo ak tekutina v injekčnej liekovke nie je číra sa injekčná liekovka nesmie použiť
- Natiiahnite požadovaný objem Enrylaze do striekačky

Následné kroky na prípravu intravenózneho infúzie

- Pripravená dávka Enrylaze v striekačke sa má ďalej zriediť v infúznom vaku obsahujúcom 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- Pripravená dávka na intravenóznú infúziu musí byť číra tekutina bez prítomnosti čiastočiek.
 - V prípade spozorovania čiastočiek v pripravenej dávke intravenózneho infúzie sa roztok nesmie použiť

- Uvedený začiatok uchovávania začína natiahnutím požadovaného objemu z injekčnej liekovky (pozri časť 6.3)
- 12– alebo 24–hodinový čas uchovávania je vrátane odporúčaného času infúzie 2 hodiny

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1747/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

AGC Biologics, Inc. (legal name CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Dánsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekčný/infúzny roztok
rekombinantná krisantaspáza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka s 0,5 ml roztoku obsahuje 10 mg rekombinantnej krisantaspázy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát trehalózy, chlorid sodný, hydroxid sodný (na úpravu pH), hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80 a voda na inekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok
3 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne alebo intramuskulárne použitie.
Liekom netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajte vo zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1747/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekcia/infúzia
rekombinantná krisantaspáza
i.v. alebo i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekčný/infúzny roztok rekombinantná krisantaspáza

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám začnú podávať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Enrylaze a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Enrylaze
3. Ako sa Enrylaze podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Enrylaze uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Enrylaze a na čo sa používa

Enrylaze obsahuje liečivo rekombinantnú krisantaspázu. Ide o liek, ktorý sa spolu s inými liekmi používa na liečbu akútnej lymfoblastickej leukémie (ALL) a lymfoblastického lymfómu (LBL).

Enrylaze sa môže podávať pacientom vo veku 1 mesiac alebo starším.

Enrylaze obsahuje proteín vyrobený v laboratóriu technológiou rekombinantnej DNA. Tento proteín účinkuje znížením množstva proteínu nazývaného asparagín. Tento proteín potrebujú rakovinové bunky ALL a LBL na prežitie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Enrylaze

Nesmiete dostať Enrylaze

- ak máte závažnú alergickú reakciu na Enrylaze,
- ak máte alergickú reakciu na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak v súčasnosti máte závažnú pankreatitídu (zápal pankreasu),
- ak máte závažnú pankreatitídu po liečbe asparaginázou,
- ak sa u vás vyskytli závažné krvné zrazeniny po liečbe asparaginázou,
- ak sa u vás vyskytli závažné príhody krvácania po liečbe asparaginázou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete dostávať Enrylaze, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Počas liečby Enrylaze sa môžu vyskytnúť nasledujúce problémy:

- závažné alergické reakcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Nemocnica zabezpečí, aby bola pripravená na riešenie akýchkoľvek alergických reakcií, ktoré by sa počas liečby mohli vyskytnúť,

- zápal pankreasu. Nepohodlie alebo bolesť v oblasti žalúdka alebo chrbta môžu byť prejavom pankreatitídy a musíte ich okamžite nahlásiť svojmu lekárovi,
- zmeny schopnosti vášho tela udržiavať hladiny cukru v krvi. Váš lekár musí počas liečby sledovať vaše hladiny glukózy a v prípade potreby podať inzulín,
- nezvyčajné príhody krvácania alebo krvné zrazeniny. Ak sa vyskytne ktorákoľvek z uvedených príhod, váš lekár preruší liečbu až do ich vyriešenia,
- problémy s pečeňou. Váš lekár vás bude sledovať s cieľom identifikovať, či máte akékoľvek problémy s pečeňou a v prípade potreby vám poskytne liečbu,
- toxicita centrálného nervového systému, ako napríklad záchvaty a narušená neurologická funkcia. Výskyty syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (charakterizované bolesťou hlavy, zmätenosťou, záchvatmi a stratou zraku) si tiež môžu vyžadovať podanie liekov na zníženie krvného tlaku a v prípade záchvatov liečbu antiepileptickými liekmi.

Sledovanie počas liečby Enrylaze

Počas liečby Enrylaze a po jej skončení sa u vás budú sledovať:

- alergické reakcie,
- funkčnosť pankreasu a pečene,
- hladiny cukru v krvi.

Iné lieky a Enrylaze

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Informujte svojho lekára alebo lekárnika najmä v prípade, že máte alebo užívate:

- metotrexát alebo cytarabín, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny. Použitie týchto liekov tesne pred podaním Enrylaze môže zvýšiť ich účinok,
- vinkristín, používaný na liečbu rakoviny. Použitie vinkristínu spolu s Enrylaze môže zvýšiť toxicitu vinkristínu,
- glukokortikoidy, používané ako protizápalové lieky. Použitie týchto liekov tesne pred podaním Enrylaze môže zvýšiť vytváranie krvných zrazenín.

Tehotenstvo

Enrylaze sa nemá používať počas tehotenstva a ženy musia pred začiatkom liečby skontrolovať, či nie sú tehotné. Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako vám bude tento liek podaný.

Dojčenie

Počas liečby a 2 týždne po skončení liečby Enrylaze nesmiete dojčiť, pretože existuje riziko ohrozenia dojčeného dieťaťa.

Plánovanie rodičovstva

Počas liečby Enrylaze a 3 mesiace po podaní poslednej dávky Enrylaze majú muži aj ženy používať určitú formu antikoncepcie a zabrániť počatiu dieťaťa. Ženám sa počas liečby Enrylaze neodporúča používať hormonálnu antikoncepciu.

Pred začatím liečby Enrylaze majú ženy absolvovať tehotenský test.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Enrylaze môže spôsobiť pocit nevoľnosti a bolesť hlavy. To môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Enrylaze obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Enrylaze podáva

Váš lekár stanoví, aká dávka vám bude podaná, a to, či bude podaná infúziou do žily alebo injekciou do svalu. Pred podaním Enrylaze vám môžu byť podané aj iné lieky, napríklad paracetamol, blokátor H1 a H2.

Dávka a spôsob podania sa môže líšiť v závislosti od vášho konkrétneho stavu, plochy povrchu tela a odpovede na liečbu.

Ak vám bude Enrylaze podávaný do žily, celé podanie bude trvať 2 hodiny. Ak vám bude Enrylaze podávaný do svalu, môže byť potrebných viacero miest podania injekcie.

Ak si myslíte, že vám bolo podané väčšie množstvo Enrylaze, ako malo byť

Ak máte akékoľvek obavy, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo akéhokoľvek zdravotníckeho pracovníka.

Ak si myslíte, že ste vynechali dávku Enrylaze

Ak máte akékoľvek obavy, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo akéhokoľvek zdravotníckeho pracovníka.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. U pacientov liečených Enrylaze boli nahlásené nasledujúce vedľajšie účinky.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú:

Príznaky závažnej alergickej reakcie vrátane opuchu tváre, dýchavičnosti, príznakov podobných sennej nádche, vyrážky, zimnice, sipotu, návalov tepla, vracania, vysokého alebo nízkeho krvného tlaku. V závažných prípadoch sa môže vyskytnúť aj anafylaxia (náhla, závažná alergická reakcia sprevádzaná ťažkosťami s dýchaním, opuchom, závratmi, rýchlym tlkotom srdca, potením a stratou vedomia).

Príznaky krvných zrazenín vrátane v cievach pľúc (ktoré by sa mohli prejavovať ako náhla dýchavičnosť, bolesť na hrudi, prípadne vykašľavanie krvi) a mozgu (ktoré by sa mohli prejavovať príznakmi ako slabosť/necitlivosť, záchvat, problémy s rečou alebo silné bolesti hlavy).

Príznaky pankreatitídy vrátane bolesti brucha, nevoľnosti, vracania, bolesti chrbta alebo straty chuti do jedla.

Ďalšie vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú čokoľvek z nasledujúceho:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- alergická reakcia vrátane vyrážky, svrbenia a žihľavky,
- infekcie,
- nízke hladiny červených krviniek (anémia),
- nízke hladiny krvných doštičiek (trombocytopenia),
- nízke hladiny bielych krviniek (znížený počet bielych krviniek),
- nízke hladiny neutrofilov (typ bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii) (neutropénia),
- nízke hladiny bielych krviniek (neutrofilov) s horúčkou z dôvodu infekcie (febrilná neutropénia),
- nízke hladiny lymfocytov (typ bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii) (znížený počet lymfocytov),
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),

- hnačka,
- pocit nevoľnosti (nauzea),
- vracanie,
- únava,
- horúčka (pyrexia),
- vysoké hladiny cukru v krvi (hyperglykémia),
- bolesť v údoch (bolesť v končatinách),
- úbytok (strata) hmotnosti,
- bolesť hlavy,
- znížená chuť do jedla,
- abnormálny výsledok testu funkcie pečene (zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina bilirubínu v krvi),
- znížená hladina albumínu (krvného proteínu) (hypoalbuminémia),
- úzkosť,
- modriny (podliatiny).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- otrava krvi (sepsa),
- náhla, závažná alergická reakcia s ťažkosťami s dýchaním, opuchom, závratmi, rýchlym tlkotom srdca, potením a stratou vedomia (anafylaktická reakcia),
- kožná vyrážka prejavujúca sa plochými, bezfarebnými flákmi (makulami) a vyvýšenými, začervenanými hrbolmi (papulami) (makulopapulárna vyrážka),
- kožná vyrážka so začervenaním a zápalom (erytematózna vyrážka),
- žihľavka (urtikária),
- svrbenie kože (pruritus),
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- bolesť v mieste podania injekcie,
- reakcia v mieste podania injekcie,
- reakcie súvisiace s infúziou,
- abnormálne hladiny faktora zrážanlivosti krvi (predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, znížená koncentrácia antitrombínu III, znížená hladina fibrinogénu v krvi),
- abnormálna funkcia obličiek (zvýšená koncentrácia kreatinínu v krvi),
- nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia),
- nízky krvný tlak (hypotenzia),
- krvné zrazeniny vrátane v cievach pľúc a mozgu,
- podráždenosť,
- závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- krvná zrazenina vo veľkej mozgovej cieve (trombóza horného sagitálneho sinusu),
- krvná zrazenina v krčnej žile (trombóza krčných žíl),
- krvná zrazenina v žilách končatín (hlboká žilová trombóza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako sa bude Enrylaze uchovávať

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C) vo zvislej polohe. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po príprave dávky v striekačke sa Enrylaze môže uchovávať maximálne 8 hodín pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C).

Po zriedení v intravenóznom vaku sa Enrylaze môže uchovávať maximálne 12 hodín pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C). Čas uchovávania začína po natiahnutí roztoku z neotvorených injekčných liekoviek.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete v roztoku akékoľvek čiastočky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enrylaze obsahuje

- Liečivo je rekombinantná krisantaspáza. Každá injekčná liekovka s 0,5 ml roztoku obsahuje 10 mg rekombinantnej krisantaspázy.
- Ďalšie zložky sú dihydrát trehalózy, chlorid sodný (pozri časť 2 „Enrylaze obsahuje sodík“), hydroxid sodný (na úpravu pH), hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Enrylaze a obsah balenia

Enrylaze je číry až bledozltý injekčný/infúzny roztok, ktorý neobsahuje žiadne čiastočky.

Jedna škatuľa obsahuje 3 sklenené injekčné liekovky, každá obsahuje 0,5 ml injekčného/infúzneho roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v:

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.